

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-208946

(43)公開日 平成5年(1993)8月20日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 257/18		8318-4H		
A 61 K 31/155		8413-4C		
31/165		8413-4C		
31/19		8413-4C		
31/195		8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数19(全 81 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-292892	(71)出願人	000002831 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
(22)出願日	平成4年(1992)10月30日	(72)発明者	永原 孝恭 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
(31)優先権主張番号	特願平3-286088	(72)発明者	金谷 直明 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
(32)優先日	平3(1991)10月31日	(72)発明者	稻村 和枝 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 有賀 三幸 (外3名)
			最終頁に続く

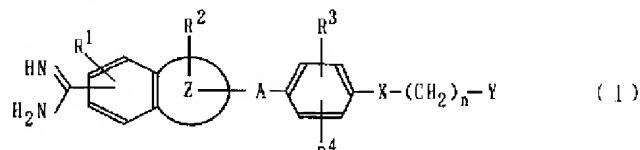
(54)【発明の名称】 芳香族アミジン誘導体及びその塩

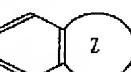
(57)【要約】

【構成】 次の一般式(1)で表わされる芳香族アミジン誘導体

*ン誘導体又はその塩を有効成分とする抗血液凝固剤。

【化1】



〔〕で示される基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベン

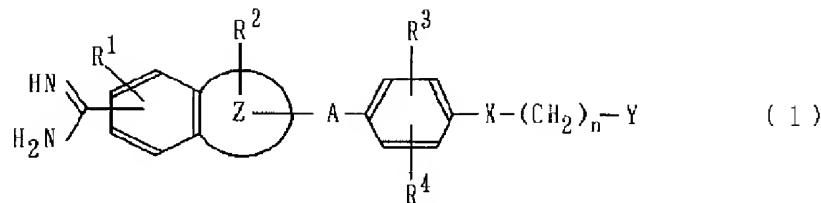
ゾエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の

複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示す】

【効果】 この化合物は優れたFXa阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示す。

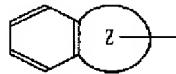
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)



〔式中、R¹は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R³は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、R⁴は水素原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、nは0～4の数を示し、Aは1～2個のヒドロキシアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していくてもよい炭素数1～4のアルキレン基を示し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、Yは置換基を有していくてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していくてもよいアミノ基又は置換基を有していくてもよいアミノアルキル基を示し、

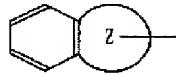
【化2】



で示される基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示す]で表わされる芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項2】

【化3】



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチル及びテトラヒドロナフチルより選ばれる基からなる請求項1記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項3】 飽和又は不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含むものである請求項1記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項4】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-ア

2

*【化1】

ミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項5】 (+)-2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項6】 (2S)-2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項7】 (2R)-2-[4-[((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項8】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項9】 (+)-2-[4-[((2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項10】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項11】 (+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項12】 請求項1記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項13】 請求項2記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項14】 請求項3記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項15】 請求項4記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項16】 請求項5記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは

塞栓の予防・治療剤。

【請求項17】 請求項6記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

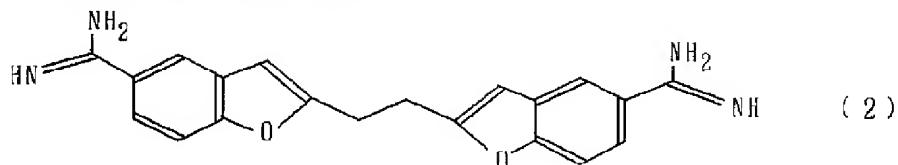
【請求項18】 請求項9記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項19】 請求項11記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、活性化血液凝固第X因子（以下FXaと略す）を可逆的に阻害して強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な芳香族アミジン誘導体又はその塩、及びそれらを有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤に関する。*



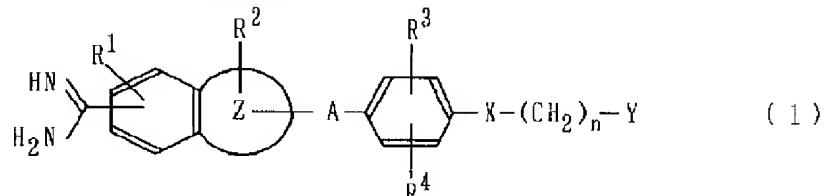
【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、このDABEはFXa阻害作用だけでなくトロンビン阻害作用も有し、これらの作用の分離が不充分な上、水溶性が甚だ低く、経口投与では抗凝固作用を示さない等の欠点を有する。従って、更にFXaに特異的で活性が高く、かつ溶解性が良好で経口投与でも有効な薬剤の開発が臨床

上望まれていた。

【0005】

【課題を解決するための手段】 上記実状に鑑み本発明者



【0008】 [式中、R¹は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R³は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、R⁴は水素原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、nは0~4の数を示し、Aは1~2個のヒドロキシアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、

30 【0006】 すなわち、本発明は次の一般式(1)

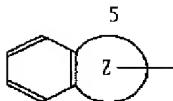
【0007】

【化5】

カルボキシアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1~4のアルキレン基を示し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、

【0009】

【化6】



【0010】で示される基は、インドリル、ベンゾフラン、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示す】で表わされる芳香族アミジン誘導体又はその塩に係るものである。

【0011】また、本発明は上記一般式(1)の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤に係るものである。

【0012】本発明の一般式(1)で表わされる化合物において、低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基のいずれをも挙げることができ、具体例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第二級又は第三級ブチル、ベンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル基等が挙げられる。低級アルコキシ基としては炭素数1～6のものを挙げることができ、具体例としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第二級又は第三級ブトキシ基が挙げられる。アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。カルボキシアルキル基としてはカルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル基等が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキル基としてはメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルブチル基等が挙げられる。カルボキシアルコキシ基としてはカルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシプロポキシ基等が挙げられ、アルコキシカルボニルアルコキシ基としてはメトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、プロポキシカルボニルメトキシ基、メトキシカルボニルエトキシ基、エトキシカルボニルエトキシ基等が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としてはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル基等が挙げられる。炭素数1～4のアルキレン基としてはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基等が挙げられる。

【0013】また、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含む複素環式基が好ましい。このような複素環の具体例としてはピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、ピロリジノン、ピペリジノン、モルホリン等が挙げ

られる。また、飽和もしくは不飽和の環状炭化水素基としては、シクロベンチル、シクロヘキシル基等が挙げられる。また、アミノアルキル基としては、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。なお、これらの複素環式基又は環状炭化水素基に置換し得る基としては低級アルキル、低級アルカノイル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルキルカルボニルアルキル、アミノアルキル、アルカノイルアミノ、アルカノイルアミノアルキル、イミノ、アルコキシカルボニルイミノ基等が挙げられる。また、アミノ基又はアミノアルキル基のアミノ部分に置換し得る基としては、低級アルキル、ピロリジニル、ビラジル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、低級アルカノイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。なお、ここで示したアルキル、アルコキシ、アルカノイル等の基の炭素数は1～6が好ましい。

【0014】本発明化合物(1)には、不斉炭素原子が存在することがあり、当該不斉炭素原子に基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するが、これらの光学異性体、立体異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

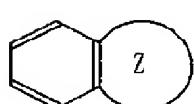
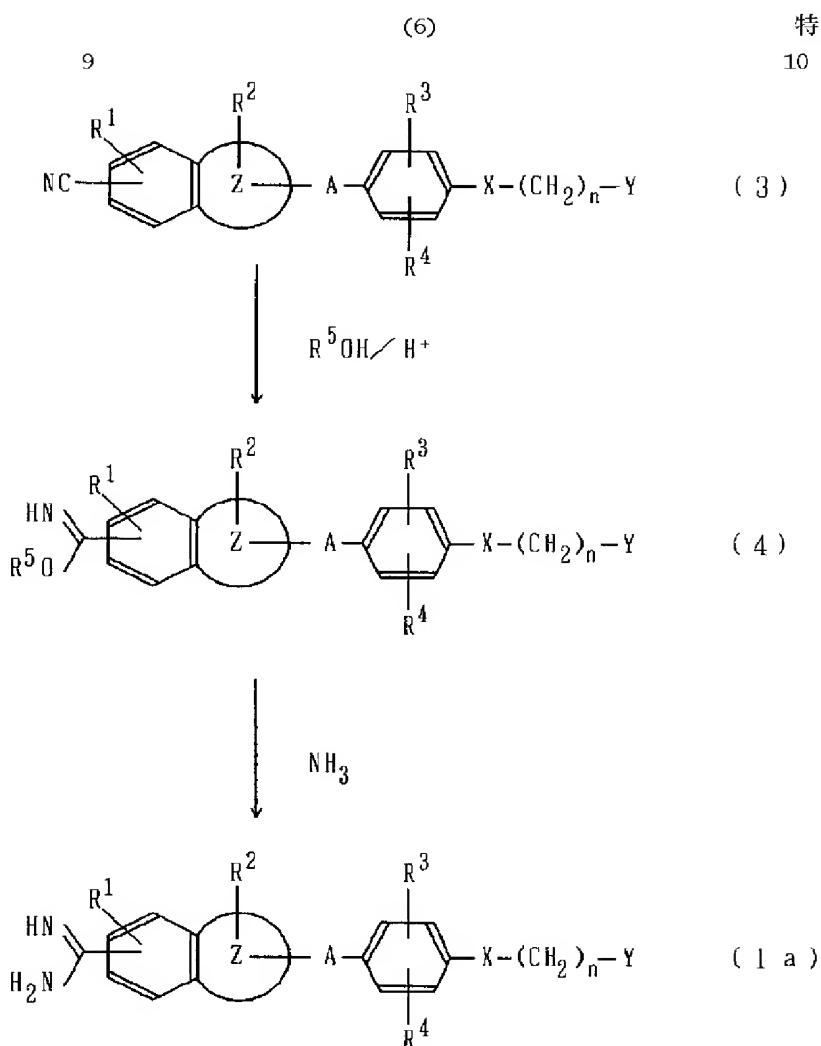
【0015】本発明化合物(1)の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、磷酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩類；メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類；並びに酢酸塩、プロピオン酸塩、シウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類が挙げられる。

【0016】本発明化合物(1)のうち、特に好ましいものを例示すれば以下の通りである。

- ・2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸
- ・(+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸
- ・(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸
- ・(2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸
- ・2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジ

ニル) オキシ] フェニル] -3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸
 · (+) -2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル) オキシ] フェニル] -3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸
 · 2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル) オキシ] フェニル] -3 - (5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸
 · 2 - [4 - [((2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] -3 - (5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸
 · (+) -2 - [4 - [((2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] -3 - (5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸
 · 3 - [4 - [((3S)-1-アセトイミドイル-3-

-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -4 - (5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル) 酪酸
 · 2 - [4 - [((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -3 - (6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸
 · 2 - [4 - [((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -3 - (6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸
 · 2 - [4 - [((1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル) オキシ] フェニル] -3 - (6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸
 【0017】本発明化合物(1)は、基本的には、例えば以下の反応式に従って製造することができる。
 【0018】
 【化7】



は前記と同じ意味を示し、R⁵は低

級アルキル基を示す】

【0019】すなわち、式(3)で表わされるニトリル体にハロゲン化水素の存在下アルコール(R⁵OH)を反応させ、得られるイミダート体(4)にアンモニアを反応させることにより、芳香族アミジン誘導体(1a)が製造される。

【0020】ニトリル体(3)とアルコール(R⁵OH)との反応は、例えばニトリル体(3)に塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、当量~大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール等の炭素数1~6のアルコール(R⁵OH)を作用させることにより行われる。必要ならば溶媒として、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン等の

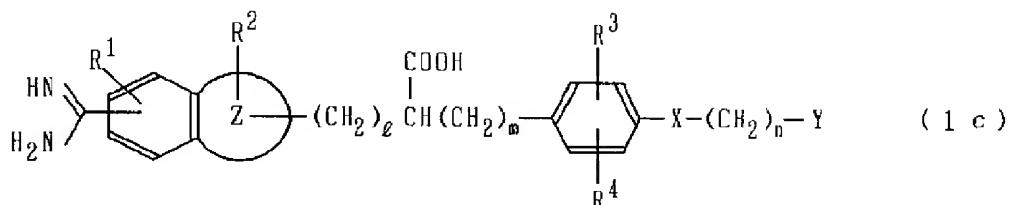
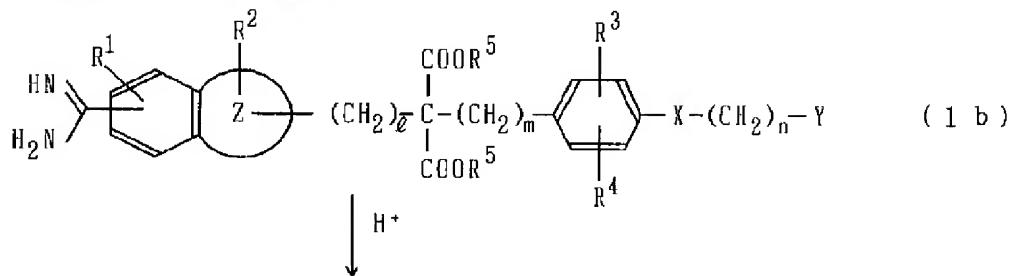
40 ハロゲン化炭素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒を使用してもよい。反応は通常-20°C~+60°Cの温度で3~220時間行われる。好ましくは大過剰のメタノール、あるいはエタノール存在下クロロホルム又はジクロロメタン等のハロゲン化炭素類を溶媒として-8°C~+30°Cで10~96時間行われる。

【0021】得られたイミダート体(4)とアンモニアの反応は、例えばイミダート体(4)にエタノール、プロパノール等の炭素数1~4のアルコール類、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル類、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、

N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中アンモニアを反応させることにより行われる。この反応は通常、-10°C～+140°Cの温度で0.5～200時間行われる。好ましくはエタノール中-8°C～+30°Cで10～96時間行われる。

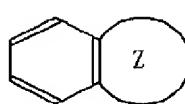
【0022】原料として用いるニトリル体(3)中にカルボキシル基が存在する場合又はアルコキシカルボニル基が存在する場合は、上記のイミダート化反応により当該カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基はエステル化、又は使用するアルコール(R^3OH)とエ斯特ル交換される。従って、この反応で得られる化合物(1a)中のカルボキシル基はエステル化されており、芳香族アミジン誘導体のうち、遊離カルボキシル基を有する化合物を得ようとする場合は、この化合物(1a)を更に加水分解反応に付す必要がある。この加水分解反応は、例えば塩酸、硫酸等の鉛酸又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸の水溶液中-10°C～加熱還流の条件下0.5～550時間の条件で処理することにより、好ましくは-5°C～加熱還流の条件下で0.5～350時間処理することにより行われる。

【0023】また、この加水分解反応に際し、化合物(1a)中に強酸により分解しやすい他の基が存する場合、加水分解反応に先立ち、アミジン基をtert-ブトキシカルボニル基等の保護基で保護し、塩基性条件下エ斯特ル加水分解を行った後、脱保護を行うのが好ま*



〔式中、 l 及び m はそれぞれ0又は1の数を示し、 R^1 、 R^2 、

R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、 X 、 Y 及び



は前記と同じ

意味を示す〕

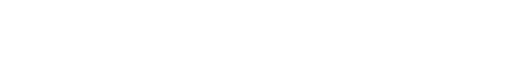
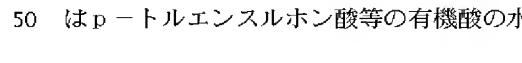
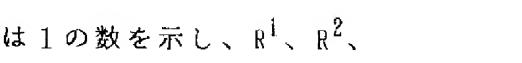
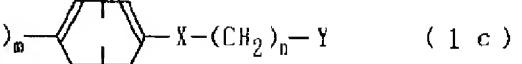
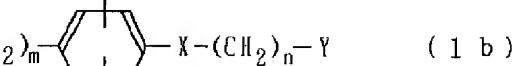
【0026】この反応は、例えば塩酸、硫酸等の鉛酸又

* しい。ここでアミジン基の保護は、例えば(1a)に水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンあるいはこれらの混合溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]−7-ウンデセン等の塩基の存在下2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリルを反応させることにより行われる。反応は通常、0～50°Cの温度で0.5～48時間行われ、好ましくは5～30°Cの温度で1～24時間行われる。得られる保護体のエ斯特ル加水分解、及びこれにつづく脱保護は、例えば水、あるいは含水エタノール、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水ジオキサンなどの溶媒中、保護体を水酸化ナトリウム、あるいは水酸化カリウム等の水溶液で処理し、更に塩酸で処理することにより行われる。エ斯特ル加水分解の反応は通常0～50°Cの温度で0.5～48時間行われ、好ましくは5～30°Cの温度で1～24時間行われる。脱保護の反応は通常、0～60°Cの温度で0.5～24時間、好ましくは25°Cの温度で1～6時間行われる。

【0024】また、化合物(1a)の基A中、1個の炭素原子上に2個のアルコキシカルボニル基が結合している場合には、下記の反応式に従い、加水分解と脱炭酸を同時にに行わせることもできる。

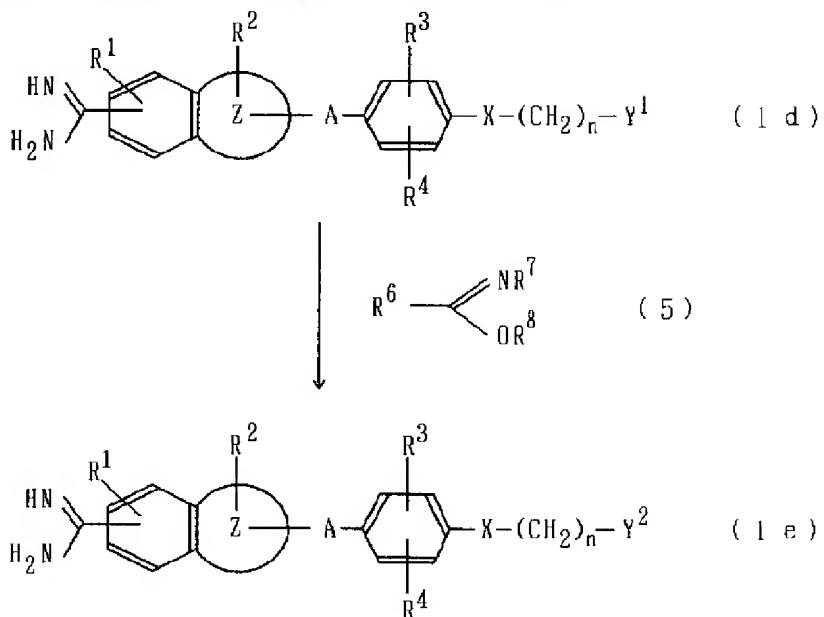
【0025】

【化8】

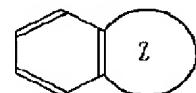


°C～加熱還流の条件下0.5～5.5時間の条件で処理することにより、好ましくは-5°C～加熱還流の条件下で0.5～3.5時間処理することにより行われる。

【0027】また、本発明化合物(1)のうち、基Y中にイミドイル基を有する化合物(1e)を得ようとする*



〔式中、Y¹は前記Yにおいて置換基として一級又は二級アミノ基を有する基を示し、Y²は前記Yにおいて置換基としてイミドイル基を有する基を示し、R⁶及びR⁷はそれぞれ水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を示し、R⁸は低級アルキル基又はペンジル基を示し、R¹、R²、R³、R⁴、n、A、X及び



は前記と同じ意味を示す〕

【0029】このイミドイル化反応は、例えば化合物(1d)に水、エタノール、プロパンオール等の炭素数1～4のアルコール類、あるいはジエチルエーテル等の脂肪族エーテル類、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒又はこれらの混合溶媒中、当量～大過剰のイミダート化合物(5)を、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下反応させることにより行われる。反応は通常-20°C～+70°Cで1分～16.8時間、好ましくは-10°C～+40°Cで1分～7.2時間行われる。また、化合物(1e)にアルコキシカルボニル基が結合している場合には必要に応じ加水分解を行うことができる。この反応は、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸の水溶液中-20°C～加熱還流の条件下0.5～5.5時間の条件で処理することにより、好ましくは-5°C～加

*場合は、下記反応式に従い、基Y中に一級又は二級アミノ基を有する化合物(1d)にイミダート化合物(5)を反応させればよい。

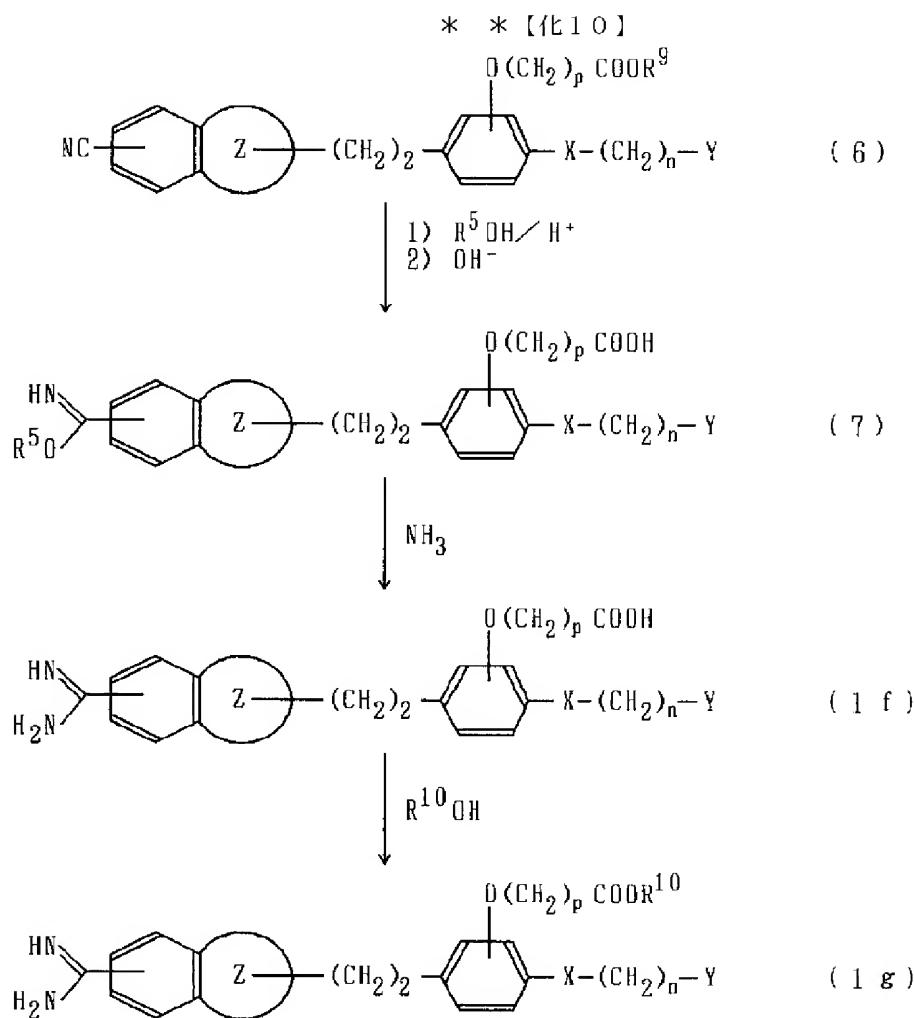
【0028】

【化9】

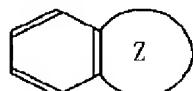
熱還流の条件下0.5～3.5時間処理することにより行われる。

【0030】本発明においては、原料化合物中にカルボキシル基、アミノ基等の置換基が存在する場合、かかる官能基を適宜保護して必要な反応を行い、かかる後に該保護基を脱離せしめることが望ましい。一方、アミジノ化、イミダート化等の反応に際し、悪影響を与えないければ、かかる官能基を保護することなく反応を行うことができる。ここで一級又は二級アミノ基の保護基としてはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基等が挙げられる。更に、例えば以下の反応のように、アミジノ化反応又はイミダート化反応の後にエステル化反応を行って、後に必要に応じて再度エステル化することによりアルコキシカルボニル置換体を得ることもできる。

【0031】



〔式中、 R^9 は水素原子又は低級アルキル基を、 R^{10} は低級アルキル基を、 p は1～2の数を示し、 R^5 、 n 、 X 、 Y 及び



は前記と同じ意味を示す〕

【0032】すなわち、式(6)で表わされるニトリル体にハロゲン化水素の存在下アルコール(R^5OH)を反応させ、得られるイミダート・エステル体を塩基処理し加水分解を行って、イミダート・カルボン酸誘導体(7)とし、アンモニアを反応させることによりアミジノ基置換芳香族化合物(1f)が製造される。当該化合物(1f)をエステル化することにより(1g)が製造される。ニトリル体(6)とアルコール(R^5OH)の反応は、例えば式(6)で表わされるニトリル体に塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、当量～大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール等の炭素数1～6のアルコール(R^5OH)を作用させることにより行われる。必要ならば溶媒として、ジエチルエーテ

ル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒を使用してもよい。反応は通常-10℃～+60℃の温度で3～120時間行われる。好ましくは大過剰のメタノール、あるいはエタノール存在下クロロホルム又はジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素を溶媒として-8℃～+30℃で10～96時間行われる。ついで、反応液を濃縮乾固後、残留物を強アルカリ水溶液で処理することにより、中和並びにエステルの加水分解が行われ、式(7)で表わされるイミダート・カルボン酸体が製造される。反応は通常、水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液中で、-10℃～+60℃で0.2～5時間、好ましくは

0～25°Cで0.5～2時間行われる。得られたイミダート・カルボン酸体(7)とアンモニアの反応は、例えばイミダート・カルボン酸体(7)にエタノール、プロパンノール等の炭素数1～4のアルコール類、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中塩化アンモニウム、アンモニアあるいはこれらの混合物を反応させることにより行われる。反応は通常、-10°C～+140°Cの温度で0.5～200時間行われる。好ましくはエタノール中-8°C～+30°Cで10～96時間行われる。式(1f)で表わされるアミジノ化合物のエステル化は、例えば式(1f)で表わされるアミジノ化合物にエタノール、プロパンノール等の炭素数1～4のアルコール類中、塩化チオニルあるいは臭化チオニル等のハロゲン化チオニルを作用させることにより行われる。反応は、通常0°C～加熱還流の条件下で10分～36時間、好ましくは10°C～60°Cで10分～24時間行われる。

【0033】本発明化合物(1)の結晶化は、例えば反応終了後の溶液を強塩基性イオン交換樹脂の(OH)型、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いて付加塩の数を調節し、更に水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中、-10°C～+30°Cの条件下処理することにより、好ましくは付加塩の数を1に調節した後、水とエタノールの混合物中0°C～25°Cで処理することにより行われる。

【0034】かくして得られた芳香族アミジン誘導体(1)及びその塩は、特異的かつ優れたFXa阻害作用を有し、血液凝固抑制剤、血栓・塞栓の予防・治療剤として有用である。この化合物(1)は経口投与でも効果を発揮するため、経口、非経口のいずれでも投与することができる。本発明化合物の投与量は患者の症状、年齢、体重等により適宜増減してもよい。一般的には経口投与の場合成人1人当たり5～1000mg/日、好ましくは10～500mg/日が適当である。投与剤型としては錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。これらは通常の賦形剤、滑潤剤、結合剤等の添加物と共に、公知の製剤技術により製造できる。又、非経口投与の場合成人1人当たり0.1～100mg/日、好ましくは0.5～30mg/日を皮下、静脈内注入、点滴静脈内注入するのが適当である。

【0035】

【発明の効果】本発明化合物は優れたFXa阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示す。従って、本発明化合物は何ら血小板には作用することなく、血栓並びに塞栓によって引き起こされる各種疾病例えは脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)、心筋梗塞、不安定狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓

症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後及び人工弁置換後の血栓形成、経皮的経管式冠動脈形成術(PTCA)または経皮的経管式冠動脈再開通療法(PTCR)等の血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成などを治療又は予防することができる。

【0036】

【実施例】以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

10 【0037】参考例1

(5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフラン)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド

a) 2-アセチル-4-ブロモフェノール 13.31 g、ブロモ酢酸 エチルエステル 11.0 g 及び無水炭酸カリウム 9.7 g をアセトン 70 ml 中で2時間加熱還流した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮乾固した。得られた残渣をクロロホルムに溶解して水洗後乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をエタノールとn-ヘキサンの混合物で洗い、不溶の結晶をろ取して、無色板状晶の(2-アセチル-4-ブロモフェニル)オキシ酢酸 エチルエステル 16.82 gを得た。

m.p. 66-68°C

b) 金属ナトリウム 1.2 g を溶解した無水エタノール 100 ml に、a項で得た(2-アセチル-4-ブロモフェニル)オキシ酢酸 エチルエステル 16.8 g を加え溶解し、室温で1.5時間攪拌した。反応液を水に注加し、酢酸 エチルエステルにて抽出、有機層を水洗後乾燥した。溶媒を留去し、析出した結晶をろ取、これをエタノールで洗って無色微細針状晶の5-ブロモ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル 5.3 gを得た。

m.p. 96-97°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (3H, t, J=8 Hz), 2.54 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=8 Hz), 7.43 (2H), 7.73 (1H, s)

c) 窒素気流下N-メチル-2-ビロリドン 40 ml 中、b項で得た5-ブロモ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル 4.9 g、シアノ化第一銅 2.0 g 及び触媒量の硫酸銅を浴温 200°Cで6時間加熱攪拌した。冷後反応液を水にあけ、不溶物をろ去了した。ろ液を酢酸 エチルエステルで抽出した。有機層を水洗、乾燥し、濃縮して析出した結晶をろ取することにより、淡褐色の5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル 3.16 gを得た。

m.p. 156-158°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (3H, t, J=8 Hz), 2.60 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=8 Hz), 7.67 (2H), 7.99 (1H, s)

d) c 項で得た 5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル 3. 1 g をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、氷冷下ヨウ化カルシウム・4水和物 2. 1 g、水素化ホウ素ナトリウム 0. 63 g 及び触媒量の炭酸水素ナトリウムを加えて 18 時間室温で攪拌した。更に、ヨウ化カルシウム・4水和物 2. 1 g、水素化ホウ素ナトリウム 0. 63 g を追加し 18 時間室温で攪拌した。反応液に酢酸 エチルエステルを加えて希釈し、水洗後乾燥して溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル 1. 96 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 8 (1H, br), 2. 28 (3H, s), 4. 78 (2H, s), 7. 52 (2H), 7. 82 (1H, s)

e) d 項で得た 2-ヒドロキシメチル-3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル 1. 92 g をジエチルエーテル 50 ml に加え氷冷下ビリジン 3 滴、塩化チオニル 1. 65 ml を加えて室温で 4. 5 時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで水で洗い乾燥後濃縮乾固し、2-クロロメチル-3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル 1. 68 g を得た。

f) e 項で得た 2-クロロメチル-3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル 1. 68 g 及びトリフェニルホスフィン 3 g をキシレン中 5 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、標題化合物 3. 63 g を得た。

m.p. > 270 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 0 (1. 5H, s), 2. 04 (1. 5H, s), 6. 09 (2H, d, J = 16 Hz), 7. 7 (1. 8H, m)

【0038】参考例2

(5-シアノ-3-ベンゾフラン) メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド

a) 参考例 1 の c 項で得た 5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル 12. 15 g をエタノール 60 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 5 g、水 100 ml を加え 30~40 °C で 2 時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、希塩酸水を加え pH 2 とし、析出晶をろ取、乾燥して無色プリズム晶の 5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 10. 6 g を得た。

275~285 °C で昇華

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 54 (3H, s), 7. 88 (2H), 8. 44 (1H)

b) a 項で得た 5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 10. 64 g 及び銅粉 2. 5 g をキノリン 65 ml に加えて浴温 210 °C で 30 分加熱攪拌し

た。氷水を加えて塩酸で pH 1 としクロロホルム抽出後、有機層を乾燥し減圧乾固した。残渣をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の 3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル 6. 89 g を得た。

m.p. 73 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 26 (3H, d, J = 1. 5 Hz), 7. 53 (3H), 7. 85 (1H, s)

10 c) b 項で得た 3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル 7. 28 g の四塩化炭素 50 ml の溶液を光照射下加熱還流し、この反応液の中へ N-ブロモコハク酸イミド 8. 25 g と 2, 2-アゾビス-iソ-ブチロニトリル 160 mg の混合物を少量ずつ加えた。3 時間加熱還流後析出物をろ去し、ろ液を乾固して残留物をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、原料の 3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリルと 3-ブロモメチル-5-ベンゾフランカルボニトリル 2:5 の混合物 8. 65 g を得た。この粗ブロモメチル体 8. 65 g をキシレンに溶解し、トリフェニルホスフィン 10 g を加えて 20 分間加熱した。冷後析出晶をろ取して無色結晶の標題化合物 14. 73 g を得た。

m.p. > 290 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5. 88 (2H, d, J = 16 Hz), 7. 0~8. 0 (19H, m)

【0039】参考例3

(5-シアノ-7-メトキシ-2-ベンゾフラン) メチルトリフェニルホスホニウム クロリド

30 a) 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 10. 0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 39 ml に溶解した中に、無水炭酸カリウム 11. 9 g を加え室温で攪拌した。同温でこの反応液にクロルアセトン 5. 0 g を滴下し、滴下終了後 80 °C で更に 1 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチルエステルで希釈し、濃塩酸で pH 2 とし有機層を分取した。有機層を乾燥後溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して 2-アセチル-5-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン 4. 0 g を得た。

40 m.p. 107~109 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 62 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 7. 02 (1H), 7. 39 (2H)

b) 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 107. 6 ml に -5 °C 以下で臭素 26. 8 g を滴下した。ついで、a 項で得た 2-アセチル-5-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン 15. 0 g のジオキサン 100 ml 溶液をゆっくり滴下し、滴下終了後反応液の温度をゆっくり昇温して 60 °C で 30 分攪拌した。冷後濃塩酸にて反応液を pH 2 とし酢酸 エチルエステルで抽出、有機層を乾燥後濃縮

し、析出した結晶をろ取し、5-ブロモ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸を得た。この結晶をエタノール200m1に懸濁し、室温攪拌下塩化チオニル10m1を滴下した。更に反応液を2時間加熱還流し、冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、水を加えて析出する結晶をろ取した。この結晶をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-ブロモ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル1.33gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J = 7.0Hz), 4.00 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7Hz), 7.02 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.42 (1H, s)
c) b項で得た5-ブロモ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル2.0g、シアノ化第一銅1.26g、N-メチル-2-ピロリドン100m1及び触媒量の硫酸銅の混合物をアルゴン気流下浴温180-190°Cで2時間加熱攪拌した。冷後トルエンと酢酸 エチルエステルの混合物(1:1)及び水を加えて不溶物をろ去し、有機層を水洗後乾燥した。溶媒を留去し、析出する結晶をろ取し、エタノールで洗って、5-シアノ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル1.2gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.0Hz), 4.06 (3H, s), 4.46 (2H, t, J = 7.0Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.53 (1H, s), 7.64 (1H, d)

d) c項で得た5-シアノ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル8.55g、をテトラヒドロフラン250m1に溶解し、氷冷下ヨウ化カルシウム・4水和物13.74g、水素化ホウ素ナトリウム2.12g及び触媒量の炭酸水素ナトリウムを加えて1.5時間室温で攪拌した。更に、ヨウ化カルシウム・4水和物13.74g、水素化ホウ素ナトリウム2.12gを追加し1時間室温で攪拌した。氷冷下反応液に濃塩酸を加えてpH2とし、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムで抽出し、水洗後乾燥して溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムとエタノールの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボニトリル1.96gを得た。

mp 149-150°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (1H, t, J = 6.1), 4.02 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 6.1Hz), 6.71 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 1.3Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.3Hz)

e) d項で得た2-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボニトリル5.0gをジエチルエ

ーテル100m1に溶解し、ピリジン数滴を加えた。氷冷攪拌下塩化チオニル5.86gを滴下し、滴下終了後ゆっくり昇温して室温で1時間攪拌した。氷冷下水を加え有機層を分取、水洗し乾燥して溶媒を留去することにより2-クロロメチル-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボニトリルを得た。ここに得たクロロ体及びトリフェニルホスフィン9.67gをキシレン50m1中、18時間加熱還流し、冷後析出した結晶をろ取し、標題化合物10.54gを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.89 (3H, s), 5.6-6.0 (2H, br)

【0040】参考例4

(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド

a) 5-ブロモサリシルアルデヒド8.13gをアセトン100m1に溶解し、無水炭酸カリウム6.7gを加え、室温攪拌下N,N-ジメチルチオカルバモイル クロリド5.0gを加え同温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ析出晶をろ取、乾燥して5-ブロモ-2-[(N,N-ジメチルチオカルバモイル)オキシ]ベンズアルデヒド9.2gを得た。

mp 141-143°C

IR (KBr): 1690, 1596, 1546, 1470, 1396 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.42 (3H, s), 3.47 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.3 and 2.2Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.2Hz)

30 b) a項で得た5-ブロモ-2-[(N,N-ジメチルチオカルバモイル)オキシ]ベンズアルデヒド9.0gを210-220°Cの油浴上で10分間加熱溶融した。反応液を1m1のトルエンに溶解し、6m1のメタノールを加え析出する結晶をろ取、粗製の5-ブロモ-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)チオ]ベンズアルデヒド4.0gを得た。

mp 118-120°C

IR (KBr): 1677, 1365, 1185 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.09 (6H, s), 7.31 (1H, d, J = 9.6Hz), 7.70 (1H, dd, J = 9.6 and 1.8Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.8Hz), 10.25 (1H, s)

c) b項で得た5-ブロモ-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)チオ]ベンズアルデヒド21.0gをオルト巣酸メチル50m1に溶解し、p-トルエンスルホン酸1.0gを加えて50分間加熱還流した。冷後反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ込みベンゼンで抽出した。有機層を乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール100m1に溶解し、この中へ2規定水酸化ナトリウム37m1を加えて窒素気流下1時間加

熱還流した。冷後濃塩酸により反応液をpH1とした後、ベンゼンで抽出し、乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をアセトン20m1に溶解し、クロロアセトン6.74g、無水炭酸カリウム22.1g及びアセトン150m1の攪拌混合物の中へ室温で滴下した。30分攪拌後、30分加熱還流した。冷後不溶物をろ去し、ろ液を濃縮乾固した。残留物をトルエンを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にエタノールより再結晶して2-アセチル-5-ブロモベンゾ[b]チオフェン7.5gを得た。

mp 120-121°C

IR (KBr) : 1668, 1512, 1326, 1266 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.67 (3H, s), 7.54 (1H, dd, J=8.8 and 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=1.8 Hz)

d) 5規定水酸化ナトリウム水溶液を-5~0°Cに冷却し、攪拌下臭素5.4m1を滴下した。ついで-5°C以下でc項で得た2-アセチル-5-ブロモベンゾ[b]チオフェンのジオキサン50m1溶液を滴下し、室温で30分、50°Cで30分攪拌した。この反応液の中へ氷冷下濃塩酸を加え反応液をpH2とし、析出する結晶をろ取、水洗した。結晶を酢酸エチルエステルに溶解し、乾燥後濃縮して析出する結晶をろ取、トルエンで洗浄し5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸6.6gを得た。

mp 238-241°C

IR (KBr) : 1671, 1554, 1518, 1443 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.57 (1H, dd, J=8.6 and 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.00 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=1.8 Hz)

e) d項で得た5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸6.4gをエタノール250m1に懸濁し、氷冷下攪拌しながら、塩化チオニル4.45gを滴下し、1時間加熱還流した。氷冷下更に塩化チオニル8.15gを滴下し2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、氷冷下に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH9とし、析出する結晶をろ取、乾燥して5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル7.0gを得た。一部をメタノールより再結晶し、針状晶を得た。

mp 94-95°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.41 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.8 and 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz),

7.96 (1H, s), 8.01 (1H, d)

f) 5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル7.0g及びシアン化第一銅5.4gをN-メチル-2-ビロリドン70m1に懸濁し、窒素気流下200°Cの浴温で加熱しながら2時間攪拌した。冷後酢酸エチルエステルで希釈し、不溶物をろ去して、ろ液を水で洗浄後乾燥した。溶媒を留去し、析出する結晶をろ取、エタノールで洗浄して5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル5.02gの鱗片状晶を得た。

mp 138-139°C

IR (KBr) : 2232, 1728, 1262 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.45 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J=9.0 and 1.8 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.08 (1H), 8.20 (1H)

g) f項で得た5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル4.92gをテトラヒドロフラン150m1を加えこれにヨウ化カルシウムの4

水和物3.33gを加え、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム1.0g、触媒量の炭酸水素ナトリウムを加え室温で1時間攪拌した。更に、ヨウ化カルシウムの4水和物3.33gを加え、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム1.0gを加え室温で1時間攪拌した。更に1時間後ヨウ化カルシウムの4水和物3.33gを加え、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム1.0gを加えて1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルエステルで抽出、乾燥後溶媒を留去して、析出する結晶をろ取、ベンゼンとn-ヘキサンの混合物で洗浄することにより2-ヒドロキシメチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボニトリル4.0gを得た。

mp 78-79°C

IR (KBr) : 3496, 2236, 1026 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.97 (2H, s), 7.26 (1H), 7.51 (1H, dd, J=8.3 and 1.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.03 (1H)

h) g項で得た2-ヒドロキシメチルベンゾ[b]チオ

フェン-5-カルボニトリル4.0gをジエチルエーテル100m1に溶解し、ピリジン0.1m1を加えた。氷冷攪拌下塩化チオニル5.5gのジエチルエーテル5m1溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、ベンゼンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、乾燥後濃縮乾固した。残留物をキシレン100m1に溶解し、トリフェニルホスフィン7.2gを加え10時間加熱還流した。析出する結晶をろ取して標題化合物6.3gを得た。

mp 271-274°C (分解)

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.70 (2H, d, J

= 15. 1 Hz), 7. 30-8. 10 (19H, m)

【0041】参考例5

(7-シアノ-2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド

a) オーストラリアン・ジャーナル・オブ・ケミストリーの方法 [Australian Journal of Chemistry, 18, 1351-1364, 1965年]により得た7-メチル-2-ナフタレンカルボン酸 1. 0 g を塩化チオニル 70 m l と混合し4時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣に冷却下濃アンモニア水 300 m l を加えた。室温にて3時間攪拌し、酢酸 エチルエステルにて抽出した。水、飽和食塩水にて有機層を洗浄し、乾燥後溶媒を留去して無色針状晶の7-メチル-2-ナフタレンカルボキサミド 8. 5 gを得た。

mp 210-212°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 50 (3H, s), 7. 4-8. 5 (6H, m)

b) a項で得た7-メチル-2-ナフタレンカルボキサミド 8. 0 g をテトラヒドロフラン 100 m l に懸濁し、室温でトリフェニルホスフィン 22. 66 g の四塩化炭素 100 m l 溶液を加えた。室温にて30分攪拌後浴温60°Cにて40時間攪拌した。室温まで冷却し不溶物をろ去、ろ液を減圧濃縮した。残留物 28. 35 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ノルマルヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合溶媒で溶出し、無色鱗片状晶の7-メチル-2-ナフタレンカルボニトリル 5. 73 gを得た。

mp 134-136°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 54 (3H, s), 7. 4-8. 2 (6H, m)

c) b項で得た7-メチル-2-ナフタレンカルボニトリル 5. 7 g を四塩化炭素 100 m l に懸濁し N-ブロムコハク酸イミド 6. 37 g、2, 2-アゾビス-i s o-ブチロニトリル 30 m g を加え2時間加熱還流した。反応液をジクロロメタンにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄し、乾燥した。溶媒を留去し、7-ブロムメチル-2-ナフタレンカルボニトリル 8. 34 g を淡黄色針状晶として得た。

mp 110-116°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4. 65 (2H, s), 7. 55-8. 28 (6H, m)

d) c項で得た7-ブロムメチル-2-ナフタレンカルボニトリル 8. 34 g をキシレン 200 m l に溶解し、トリフェニルホスフィン 11. 6 g を加え16時間加熱還流した。ジエチルエーテルを加え析出晶をろ取、乾燥して標題化合物 12. 10 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5. 96 (2H, d, J = 15. 3 Hz), 7. 1-8. 0 (21H, m)

【0042】参考例6

(6-シアノ-1-メチル-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド

a) リービッヒ・アンナーレン・デア・ケミエの方法

[Liebigs Annalen der Chemie, 1986, 438-455ページ]により得た6-シアノ-2-インドールカルボン酸 メチルエステル 1. 5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 20 m l に溶解し、氷冷攪拌下 60%水素化ナトリウム 320 mg を加え、室温にて10分攪拌した。ついで、ヨウ化メチル 0. 47 m l を反応液に加え室温にて2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え析出晶をろ取、メタノールにて洗浄した。ジクロロメタンとメタノールの混合物より再結晶して6-シアノ-1-メチル-2-インドールカルボン酸 メチルエステル 1. 4 gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 92 (3H, s), 4. 10 (3H, s), 7. 42 (1H, s), 7. 52 (1H, dd), 7. 98 (1H, d), 8. 38 (1H, br)

b) a項で得た6-シアノ-1-メチル-2-インドールカルボン酸 メチルエステル 5. 7 g をテトラヒドロフラン 120 m l に溶解し、氷冷攪拌下触媒量の炭酸水素ナトリウム及びヨウ化カルシウム 5. 6 g 及び水素化ホウ素ナトリウム 1. 8 g を加え5時間攪拌した。冰水と酢酸を加え、テトラヒドロフランを留去後酢酸 エチルエステルにて抽出し、乾燥した。溶媒留去後得られた残渣をジクロロメタン 50 m l に溶解し、氷冷攪拌下、反応液の中へ三臭化リン 1 m l のジクロロメタン 10 m l 溶液を滴下、同温にて2時間攪拌し、さらに、室温で2時間攪拌した。冰水を加え、炭酸ナトリウム水溶液にて洗浄後乾燥した。有機層を約半分に減圧濃縮後トリフェニルホスフィン 15 g を加えて12時間加熱還流した。析出物をろ取することにより、標題化合物 10. 5 gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 33 (3H, s), 5. 55 (2H, d), 6. 26 (1H, s), 7. 20-8. 10 (18H, m)

参考例6と同様の方法に従い、参考例7~10の化合物を合成した。

【0043】参考例7

(6-シアノ-1-エチル-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 01 (3H, t), 3. 83 (2H), 5. 57 (2H, d), 6. 26 (1H, s), 7. 39 (1H, d), 7. 59 (1H, d), 7. 70-8. 00 (16H, m)

【0044】参考例8

(5-シアノ-1-エチル-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 00 (3H, t), 3. 83 (2H), 5. 47 (2H, d, J = 1

7. 07 Hz), 6. 16 (1H), 7. 49 (1H, d), 7. 59 (1H, d), 7. 70-8. 00 (16H, m)

【0045】参考例9

(5-シアノ-1-isoo-ブチル-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0. 70 (6H, d), 1. 87 (1H, m), 3. 63 (2H, d, J = 7. 8 Hz), 5. 45 (2H, d, J = 15. 5 Hz), 6. 14 (1H), 7. 47 (1H, d), 7. 61 (1H, d), 7. 70-8. 00 (16H, m)

【0046】参考例10

[1-(2-クロロエチル)-6-シアノ-2-インドリル]メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 40-3. 80 (2H), 4. 30-4. 60 (2H), 5. 60 (2H, d), 6. 25 (1H, s), 7. 10-8. 00 (18H, m)

【0047】参考例11

2-ブロモメチル-6-ベンゾチアゾールカルボニトリル

a) 6-ブロモ-2-メチルベンゾチアゾール21. 2 gをN-メチル-2-ビロリドン200m1に溶解し、シアン化第一銅10. 0 g、及び触媒量の硫酸銅を加えて窒素気流下190°Cで2時間加熱攪拌した。反応液を水に注ぎ、不溶物をろ取した。ろ取したものにエチレンジアミン15m1、及び水35m1の混合物を加え良好に攪拌し、ベンゼンにて抽出した。有機層を水洗後乾燥し、ベンゼンを留去した。得られた残留物をエタノールにて洗浄し、淡褐色結晶の2-メチル-6-ベンゾチアゾールカルボニトリル7. 9 gを得た。

mp 147-149°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 89 (3H, s), 7. 75 (1H, dd), 7. 97 (1H, d), 8. 15 (1H, d)

b) a項で得た2-メチル-6-ベンゾチアゾールカルボニトリル5. 98 gを四塩化炭素250m1に溶解し、光照射下加熱還流した。この反応液にN-ブロモコハク酸イミド6. 11 gと2, 2-アゾビス-isoo-ブチロニトリル120mgの混合物を少量ずつ加えた後、20時間加熱還流した。冷後、不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた残留物をトルエンを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色プリズム晶の標題化合物2. 12 gを得た。

mp 117-119°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4. 84 (2H, s), 7. 77 (1H, dd), 8. 02 (1H, d, J = 9. 5 Hz), 8. 20 (1H, d, J = 1. 5 Hz)

【0048】参考例12

2-ブロモメチル-5-ベンゾチアゾールカルボニトリル

ル

a) 5-ブロモ-2-メチルベンゾチアゾール28. 0 gをN-メチル-2-ビロリドン200m1に溶解し、シアン化第一銅13. 8 g、及び触媒量の硫酸銅を加えて窒素気流下180~190°Cで4時間加熱攪拌した。反応液を水に注ぎ、不溶物をろ取した。ろ取したものにエチレンジアミン22m1、及び水50m1の混合物を加え良好に攪拌し、ベンゼンにて抽出した。有機層を水洗後乾燥し、ベンゼンを留去した。得られた残留物をエタノールにて洗浄し、淡褐色結晶の2-メチル-5-ベンゾチアゾールカルボニトリル10. 22 gを得た。

mp 158-160°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 90 (3H, s), 7. 60 (1H, dd), 7. 95 (1H, d), 8. 25 (1H, d)

b) a項で得た2-メチル-5-ベンゾチアゾールカルボニトリル7. 46 gを四塩化炭素250m1に溶解し、光照射下加熱還流した。この反応液にN-ブロモコハク酸イミド7. 62 gと2, 2-アゾビス-isoo-ブチロニトリル150mgの混合物を少量ずつ加えた後、20時間加熱還流した。冷後、不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた残留物をトルエンを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色プリズム晶の標題化合物2. 18 gを得た。

mp 185-186°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4. 83 (2H, s), 7. 67 (1H, dd), 8. 02 (1H, d), 8. 34 (1H, d)

【0049】参考例13

(6-シアノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウム p-トルエンスルホン酸塩

a) 6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 メチルエステル10. 0 gを2, 3-ジヒドロピラン3. 82 gに加え、濃硫酸5滴を添加して1時間攪拌した。更に、2, 3-ジヒドロピラン1. 00 g、濃硫酸3滴を添加して5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル100m1を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒留去して、黄色油状物の6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 メチルエステル13. 72 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 50-3. 00 (13H, m), 3. 30-4. 10 (4H, m), 3. 86 (3H, s), 4. 60 (1H, br), 7. 10 (1H, d), 7. 80-7. 90 (2H, m)

b) a項で得た6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 メチルエステル13. 72 gを

メタノール 180 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 2.96 g の水 60 ml 溶液を加えて 3 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、クロロホルム及び水を加えて酢酸にて中和した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し乾燥した。溶媒留去して得られる残留物をイソプロピルエーテルにて結晶化して、6-[(2-テトラヒドロピラニル) オキシメチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 10.51 g を得た。

mp 120-123 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-3.00 (13H, m), 3.30-4.00 (4H, m), 4.60 (1H, br), 7.16 (1H, d), 7.80-7.90 (2H, m)

c) b 項で得た 6-[(2-テトラヒドロピラニル) オキシメチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 12.0 g 及びトリエチルアミン 4.1 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し -15 °C に冷却した中に、攪拌下クロロ蟻酸 イソブチルエステル 5.64 g を加える。反応液を 20 分同温にて攪拌後、反応液を氷冷下アンモニアを 14% (w/v) 含有するエタノール 200 ml に注ぎ込み、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に乾固した。得られた残留物を n-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合溶媒を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、イソプロピルエーテルにて結晶化して、6-[(2-テトラヒドロピラニル) オキシメチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 7.20 g を得た。

mp 137-139 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-3.00 (13H, m), 3.30-4.00 (4H, m), 4.60 (1H, br), 6.10 (2H, br), 7.20 (1H, d), 7.50-7.70 (2H, m)

d) c 項で得た 6-[(2-テトラヒドロピラニル) オキシメチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 15.0 g をジオキサン 60 ml に懸濁し、ピリジン 8.35 ml を加えた。この懸濁液を -8 ~ 0 °C に冷却し、攪拌下無水トリフルオロ酢酸 7.89 ml を滴下した。-5 °C にて反応液を 30 分攪拌し、更に室温で 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、ついで飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して 6-[(2-テトラヒドロピラニル) オキシメチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボニトリル 9.78 g を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-3.00 (13H, m), 3.30-4.00 (4H, m), 4.61 (1H, br), 7.05-7.50 (3H, m)

e) d 項で得た 6-[(2-テトラヒドロピラニル) オキシメチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナ

フタレンカルボニトリル 9.78 g をエタノール 100 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸 100 mg を加えて室温で 15 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応液を中和し、溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し、水、ついで飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、イソプロパノールより結晶化して無色の 6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボニトリル 5.26 g を得た。

mp 83-85 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-3.00 (7H, m), 3.64 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05-7.50 (3H, m)

f) e 項で得た 6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボニトリル 15.0 g 及び p-トルエンスルホニル クロリド 30.5 g をピリジン 150 ml に溶解して室温で 15 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出する結晶をろ取、水、ついでイソプロパノールで洗浄後乾燥し、無色の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-[(p-トルエンスルホニル) オキシメチル] -2-ナフタレンカルボニトリル 24.72 g を得た。

mp 100-102 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-3.80 (7H, m), 2.47 (3H, s), 4.00 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30-7.50 (4H, m), 7.80 (2H, d)

g) f 項で得た 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-[(p-トルエンスルホニル) オキシメチル] -2-ナフタレンカルボニトリル 24.00 g 及びトリフェニルホスフィン 18.38 g を混合し、密封容器中 130-140 °C で 15 時間加熱した。反応物をアセトンと n-ヘキサンの混合物より結晶化して淡黄色粉末の表題化合物 23.3 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-2.90 (7H, m), 2.27 (3H, s), 3.60-3.90 (2H, m), 6.80-7.30 (5H, m), 7.40-8.00 (17H, m)

40 【0050】参考例 14

(6-シアノ-2-ナフチル) メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド

a) 6-メチル-2-ナフタレンカルボニトリル 6.11 g を四塩化炭素 100 ml に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド 6.63 g 及び 2, 2-アゾビス-i s o-ブチロニトリル 30 mg を加え 4 時間加熱還流した。反応液にクロロホルムを加え、水洗し乾燥した。溶媒を留去し、無色の 6-ブロモメチル-2-ナフタレンカルボニトリル 7.07 g を得た。

50 mp 134-137 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4. 65 (2H, s), 7. 60-7. 80 (2H, m), 7. 80-8. 00 (3H, m), 8. 22 (1H, s)

b) a項で得た6-ブロモメチル-2-ナフタレンカルボニトリル2. 0 g 及びトリフェニルホスフィン2. 77 g をキシレン50m1に溶解し、18時間加熱還流した。析出する結晶をろ取し、標題化合物3. 31 gを得た。

mp >270°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5. 93 (2H, d, J = 15. 2 Hz), 7. 40-8. 00 (21H, m)

【0051】参考例15

(S) - (+) - 3-ヒドロキシテトラヒドロフラン
(S) - (-) - 1, 2, 4-ブタントリオール25 g にp-トルエンスルホン酸0. 23 g を加えて100°C にて5分間攪拌し、ついで180~200°Cにて10分攪拌した。反応液を蒸留し、95~100°C/30mm Hg留分をとることにより標題化合物16. 2 g を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 80-2. 20 (2H, m), 3. 76 (2H, d), 3. 70-4. 10 (2H, m), 4. 40-4. 60 (1H, m)

【0052】参考例16

2 - [4 - [((3S) - 1-tert-ブトキカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 2 - オキソ酢酸 エチルエステル

2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - オキソ酢酸 エチルエステル1. 8 g、(3R) - 1 - tert - ブトキカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン1. 74 g、及びトリフェニルホスフィン2. 92 g をテトラヒドロフラン40m1に溶解し、室温にてこの溶液の中にアゾジカルボン酸 ジエチルエステル1. 94 g を加え18時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチルエ斯特ルに溶解し、水洗後乾燥した。溶媒を留去後、得られた残留物をトルエンとクロロホルムの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、粘性油状の標題化合物2. 53 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 41 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 46 (9H, s), 2. 00-2. 40 (2H, m), 3. 30-3. 75 (4H, m), 4. 43 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 5. 00 (1H, br), 6. 93 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 00 (2H, d, J = 9. 0 Hz)

参考例16と同様の方法に従い、参考例17~30の化合物を合成した。

【0053】参考例17

2 - [4 - [((3S) - 1-tert-ブトキカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 2 - オキソ酢酸 メチルエ斯特ル

(粘性油状物)

【0054】参考例18

2 - [4 - [((3R) - 1-tert-ブトキカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 2 - オキソ酢酸 エチルエ斯特ル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 40 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 46 (9H, s), 2. 00-2. 35 (2H, m), 3. 45-3. 75 (4H, m), 4. 40 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 4. 95-5. 1 (1H, br), 6. 95 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 00 (2H, d, J = 9. 0 Hz)

(粘性油状物)

【0055】参考例19

2 - [4 - [((2R) - 1-tert-ブトキカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 2 - オキソ酢酸 エチルエ斯特ル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 40 (3H, t), 1. 46 (9H, s), 2. 00 (4H, br), 3. 37 (2H, br), 4. 20 (3H, br), 4. 42 (2H, q), 7. 0 (2H, d), 7. 97 (2H, d)

(粘性油状物)

【0056】参考例20

2 - [4 - [((2S) - 1-tert-ブトキカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 2 - オキソ酢酸 エチルエ斯特ル

(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 41 (3H, t), 1. 47 (9H, s), 2. 0 (4H, br), 3. 37 (2H, br), 4. 20 (3H, br), 4. 43 (2H, q), 7. 0 (2H, d), 7. 95 (2H, d)

【0057】参考例21

2 - [4 - [((2S, 4S) - 1-tert-ブトキカルボニル-2-カルバモイル-4-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 2 - オキソ酢酸 エチルエ斯特ル

(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 42 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 48 (9H, s), 2. 20-2. 90 (2H, br), 3. 64-3. 90 (2H, br), 4. 30-4. 60 (1H, br), 4. 42 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 5. 06 (1H, br), 6. 97 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 07 (2H, d, J = 9. 0 Hz)

【0058】参考例22

2 - [4 - [((2S, 4S) - 1-tert-ブトキカルボニル-2-ジメチルカルバモイル-4-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 2 - オキソ酢酸エチルエ斯特ル

(粘性油状物)

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1. 37-1. 50 (1 2H, m), 1. 96-2. 30 (1H, m), 2. 50-2. 82 (1H, m), 2. 90-3. 15 (6 H, b r), 3. 70 (1H, d d, J=10. 8 a n d 5. 1Hz), 3. 90-4. 16 (1H, m), 4. 46 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 60-5. 14 (2H, m), 7. 00 (2H, d, J=9. 4Hz), 8. 08 (2H, d, J=9. 4Hz)

【0059】参考例23

2-[4-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)エトキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1. 00-1. 70 (2 1H, b r), 2. 80-3. 80 (4H, m), 4. 20-4. 60 (3H, m), 7. 10 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 98 (2H, d, J=8. 3H z)

【0060】参考例24

2-[4-[((3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビペリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1. 3-1. 5 (12 H, m), 1. 6-2. 1 (4H, m), 3. 0-4. 1 (4H, m), 4. 4 (2H, q, J=7. 0Hz), 6. 98 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 99 (2H, d, J=9. 0Hz)

【0061】参考例25

2-[4-[((1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1. 35 (3H, t, J=6Hz), 1. 49 (9H, s), 1. 8-2. 0 (4H, m), 3. 2-4. 0 (4H, m), 4. 46 (2H, q, J=6Hz), 4. 6-4. 8 (1H, m), 7. 01 (2H, d, J=9Hz), 8. 04 (2H, d, J=9Hz)

【0062】参考例26

2-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1. 42 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 46 (9H, s), 3. 56 (2 H, q, J=5. 4Hz), 4. 12 (2H, q u i n t e t, J=5. 4Hz), 4. 44 (2H, q, J=7. 0Hz), 5. 04 (1H, b r), 6. 98 (2 H, d, J=9. 0Hz), 8. 00 (2H, d, J=

9. 0Hz)

【0063】参考例27

2-[4-[((1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジニル)メトキシ)フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1. 2-1. 3 (2H, m), 1. 42 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 47 (9H, s), 1. 65-1. 80 (2H, m), 3. 89 (2H, d), 4. 10-4. 25 (2H, m), 4. 43 (2H, q, J=7. 1Hz), 6. 95 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 99 (2H, d, J=8. 8Hz)

【0064】参考例28

2-[4-[((2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-5-オキソ-2-ビロリジニル)メトキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1. 35 (3H, t), 1. 41 (9H), 1. 80-2. 20 (2H, m), 2. 47 (2H, t), 4. 05 (2H, b r), 4. 41 (2H, q), 4. 70-5. 00 (1H, m), 6. 98 (2H, d), 8. 00 (2H, d)

【0065】参考例29

2-[4-[((2R, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ビロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1. 20-1. 42 (6 H, m), 1. 47 (9H, s), 2. 20-2. 60 (1H, m), 3. 50-3. 80 (2H, m), 3. 90-4. 22 (1H, m), 4. 42 (2H, q), 4. 90-5. 10 (1H, m), 6. 95 (2H, d), 8. 00 (2H, d)

【0066】参考例30

2-オキソ-2-[4-[((3R)-テトラヒドロ-3-フラニル)オキシ]フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 メチルエステル
(粘性油状物)

【0067】参考例31

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル)オキシ]フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル

a) 4-メトキシフェニル酢酸 エチルエステル 2.7. 7g 及び炭酸 ジエチルエステル 34m1 を N, N-ジメチルホルムアミド 150m1 に溶解し加熱還流した中へ、1時間かけて水素化ナトリウム 6. 5g を少しづつ加えた。更に2時間加熱還流した後、反応液を氷水と塩酸の混合物中に注ぎ、酢酸 エチルエステルで抽出した。有機層を水洗後乾燥して溶媒を留去した。得られた

残留物をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)酢酸 エチルエステル 2.6. 7 g を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (6H, t, J = 7.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.20 (4H, q, J = 7.0 Hz), 4.55 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz)

b) a項で得た2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)酢酸エチルエステル 5.8 g をジクロロメタン 7.0 m l に溶解し、-40°C に冷却下攪拌したこの溶液に三臭化ホウ素 6.2 m l のジクロロメタン 5 m l 溶液を滴下した。滴下終了後室温まで昇温し 30 分攪拌した。反応液を氷水と塩酸の混合物に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後溶媒留去して得られる残留物をクロロホルムを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-エトキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸 エチルエステル 4.7 g を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (6H, t, J = 7.0 Hz), 4.22 (4H, q, J = 7.0 Hz), 4.55 (1H, s), 5.66 (1H, br), 6.76 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz)

c) b項で得た2-エトキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸エチルエステル 4.7 g、トリフェニルホスフィン 6.58 g 及び (3R)-1-tert-butyl-2-phenylpropan-1-ol 4.7 g をテトラヒドロフラン 15.0 m l に溶解し、攪拌しているこの溶液の中へアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 4.37 g を加え、ついで 18 時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物の標題化合物 4.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 2.1 (2H, br), 3.55 (4H, br), 4.20 (4H, q, J = 7.0 Hz), 4.52 (1H, s), 4.82 (1H, br), 6.82 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz)

参考例 3-1 と同様の方法に従い、参考例 3-2 の化合物を合成した。

【0068】参考例 3-2

2-[4-[(2R)-1-tert-butyl-2-phenylpropan-1-ol]メトキシ]フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (6H, t, J = 7.0 Hz)

= 7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 2.0 (4H, br), 3.40 (2H, br), 3.9 (1H), 4.20 (6H), 4.54 (1H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz)

【0069】参考例 3-3

2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2-イミダゾリン-2-イル)メトキシ]フェニル]酢酸 エチルエステル

a) 2-エトキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸 エチルエステル 14.58 g、プロモアセトニトリル 8.8 g を、無水炭酸カリウム 9.6 g をアセトン 15.0 m l に加え 5 時間加熱還流した。不溶物をろ去し、濃縮乾固した。得られた残留物をトルエンを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物の 2-[4-(シアノメトキシ)フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル 14.2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (6H, t, J = 8.0 Hz), 4.22 (4H, q, J = 8.0 Hz), 4.58 (1H, s), 4.75 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 9.0 Hz)

b) a項で得た 2-[4-(シアノメトキシ)フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル 14.2 g をエタノール 2.0 m l とジエチルエーテル 1.5 m l の混合物に溶解し、この中へ氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み室温で 18 時間攪拌した。溶媒を留去して固体の 2-エトキシカルボニル-2-[4-(2-エトキシ-2-イミノエトキシ)フェニル]酢酸 エチルエステル塩酸塩 16.9 g を得た。

c) エチレンジアミン 0.6 g のエタノール 1.0 m l 溶液に、氷冷攪拌下 b 項で得た 2-エトキシカルボニル-2-[4-(2-エトキシ-2-イミノエトキシ)フェニル]酢酸 エチルエステル 3.6 g のエタノール 4.0 m l 溶液を滴下し、1.5 時間室温で攪拌した。ついでこの反応液を 0.5 時間加熱還流した。冷後、13% (w/v) の塩酸を含むエタノールで酸性とし、濃縮乾固した。得られた残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を希水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 ~ 10 とし、析出した結晶をろ取することにより、無色結晶の標題化合物 1.83 g を得た。

m.p. 72-110°C (徐々に湿潤)

FAB MS (m/z) : 335 (M⁺ + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (6H, t, J = 8.0 Hz), 3.62 (4H, s), 4.10 (4H, q, J = 8.0 Hz), 4.52 (1H, s), 4.68 (2H, s), 6.94 (2H, d, J = 10.0 Hz), 7.26 (2H, d, J = 10.0 Hz)

【0070】参考例34

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸エチルエステル

a) 2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸エチルエステル3.12gをテトラヒドロフラン100m1に溶解し、(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド4.65gを加えた。反応液に水素化ナトリウム(60%)400mgを加え、さらに攪拌下エタノール3m1を滴下し室温で1時間攪拌した。反応液を10%クエン酸で中和し、酢酸エチルエステルにて抽出して、乾燥後溶媒を留去した。残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合溶媒を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマグラフィーに付しE体とZ体の混合物として粘性のある油状の2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)アクリル酸エチルエステル3.1gを得た。

一部分をE体とZ体に分離した。

E体 (less polar)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J=7.6Hz), 1.49 (9H, s), 1.70-2.40 (2H, m), 3.0-3.80 (4H, m), 4.30 (2H, q, J=7.6Hz), 4.92 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=9.0Hz), 7.24 (2H, d, J=9.0Hz), 7.38 (1H, d, J=8.6Hz), 7.56 (1H, d, J=8.6Hz), 7.74 (1H, s), 7.77 (1H, s)

Z体

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.60 (12H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.50 (2H, q, J=7.2Hz), 4.92 (1H, br), 6.76 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.75Hz), 7.88 (2H, d, J=8.75Hz), 7.31-7.60 (2H), 7.85 (1H, s)

b) a項で得た2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)アクリル酸エチルエステル3.1gをテトラヒドロフラン100m1とエタノール100m1の混合溶媒に溶解し、アングバンデット・ケミエの方法[ANGEWAN DTE CHEMIE, 67卷, 785, 1955]により得た酸化バラジウム・1水和物・硫酸バリウム700mgを加え、6時間常圧接触還元に付した。触媒をろ

去し、ろ液を濃縮した。残留物をトルエンと酢酸エチルエステルを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマグラフィーに付し、粘性のある油状物の標題化合物1.9gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.40 (3H, m), 1.46 (9H, s), 2.00-2.30 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J=14.4 and 7.2Hz), 3.40-3.80 (5H, m), 3.90-4.30 (3H, m), 4.94 (1H, br), 6.40 (1H, s), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.46 (2H, s), 7.76 (1H, s)

【0071】参考例35

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル

a) (7-シアノ-2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウムプロミド8.40gと2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸エチルエステル5.0gをテトラヒドロフラン100m1とエタノール100m1の混合物に懸濁し攪拌した中に、室温で1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン2.51gを加え3時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルエステルの混合物を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)アクリル酸エチルエステル6.06gを得た。一部分をE体とZ体に分離した。

E体

mp 104-106°C (エタノールより結晶化)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J=7.3Hz), 1.48 (9H, s), 2.05-2.30 (2H, m), 3.45-3.70 (4H, m), 4.31 (2H, q, J=7.3Hz), 4.92 (1H, br), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.8 and 1.5Hz), 7.56 (1H, dd, J=8.3Hz and 1.5Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.3Hz), 7.93 (1H, s), 8.07 (1H, s)

Z体

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J

=7. 3 Hz), 1. 48 (9H, s), 2. 05–2. 30 (2H, m), 3. 45–3. 70 (4H, m), 4. 29 (2H, q, J=7. 3 Hz), 4. 93 (1H, br), 6. 90 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 09 (1H, s), 7. 44 (2H, d), 7. 60 (1H, dd, J=8. 3 and 1. 5 Hz), 7. 63 (1H, dd, J=8. 8 Hz and 1. 5 Hz), 7. 85 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 88 (1H, s), 7. 90 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 18 (1H, s)

b) a項で得たE体とZ体の混合物の2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)アクリル酸 エチルエステル 6. 06 gをテトラヒドロフラン80m1とエタノール80m1の混合物に溶解し酸化バラジウム・1水和物・硫酸バリウム2. 0 gを加えて、3. 5時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去後、溶媒を留去して得られる残留物を、n-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合物を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して一部固化した標題化合物6. 24 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 11 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 00–2. 33 (2H, m), 3. 18 (1H, dd, J=14. 2 and 6. 8 Hz), 3. 40–3. 65 (5H, m), 3. 88 (1H, t, J=7. 5 Hz), 4. 06 (2H, q, J=7. 3 Hz), 4. 85 (1H, br), 6. 80 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 24 (2H, d), 7. 42 (1H, dd, J=8. 8 and 1. 5 Hz), 7. 54 (1H, dd, J=8. 3 and 1. 5 Hz), 7. 62 (1H, s), 7. 77 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 85 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 13 (1H, s)

参考例35と同様の方法に従い、参考例36～48の化合物を合成した。

【0072】参考例36

2-[4-[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 11 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 00–2. 35 (2H, m), 3. 18 (1H, dd, J=14. 2 and 6. 8 Hz), 3. 40–3. 70 (5H, m), 3. 88 (1H, br), 4. 06 (2H, q, J=7. 3 Hz), 4. 85 (1H, br), 6. 80 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 24 (2H), 7. 42 (1H, dd, J=8. 8 and 1. 5 Hz), 7. 54 (1H, dd, J=8. 3 and 1. 5 Hz), 7. 62 (1H, s), 7. 77 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 85 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 13 (1H, s)

nd 1. 5 Hz), 7. 62 (1H, s), 7. 77 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 84 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 11 (1H, s)

【0073】参考例37

2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 11 (3H, t), 1. 49 (9H, s), 1. 70–2. 00 (4H, m), 3. 00–4. 10 (9H, m), 4. 45 (1H, br), 6. 80–8. 10 (10H, m)
FAB MS (m/z): 418 (M⁺+1)

【0074】参考例38

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ビロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 18 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 47 (9H, s), 1. 90–2. 10 (4H, m), 3. 20–3. 60 (2H, m), 3. 90–4. 50 (8H, m), 6. 80–8. 20 (10H, m)

【0075】参考例39

2-[4-[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 11 (3H, t), 1. 41 (9H, s), 1. 60–2. 10 (2H, m), 3. 00–4. 60 (8H, m), 6. 80 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 24 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 40–8. 20 (6H, m)

【0076】参考例40

2-[4-[(2R)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ビロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 17 (3H, t), 1. 47 (9H, s), 2. 00 (4H, br), 3. 00–4. 20 (6H, m), 4. 10 (2H), 6. 39 (1H, s), 6. 90 (2H, d), 7. 18 (2H, d), 7. 48 (2H), 7. 78 (1H)

【0077】参考例41

2-[4-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルバモイル-4-ビロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル
(粘性油状物)
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 16 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 10–

2. 80 (2H, br), 3. 16 (1H, dd, J = 14. 4 and 7. 2 Hz), 3. 40-4. 50 (6H, m), 5. 08 (1H, br), 5. 80 (1H, br), 6. 39 (1H, s), 6. 76 (2H, d, J = 8. 35 Hz), 7. 26 (2H, d, J = 8. 35 Hz), 7. 50 (2H, s), 7. 80 (1H)

【0078】参考例42

2-[4-[((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ジメチルカルバモイル-4-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 23 (3H, t), 1. 44 (9H, s), 1. 90-2. 30 (1H, br), 2. 40-2. 80 (1H, br), 2. 98 (1H, s), 3. 10-4. 23 (7H, m), 4. 40-5. 00 (2H, br), 6. 38 (1H, s), 6. 90 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 20 (2H, d, J = 8. 35 Hz), 7. 45 (2H, s), 7. 76 (1H, s)

【0079】参考例43

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 16 (3H, t), 1. 47 (9H, s), 2. 02 (3H, s), 2. 1 (2H, br), 3. 1 (1H, br), 3. 6 (5H, br), 4. 1 (3H, m), 4. 85 (1H, br), 6. 83 (2H, d), 7. 15 (2H, d), 7. 46 (2H), 7. 7 (1H, s)

【0080】参考例44

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 17 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 46 (9H, s), 2. 00-2. 30 (2H, m), 3. 16 (1H, dd, J = 14. 5 and 7. 4 Hz), 3. 40-3. 76 (5H, m), 3. 80-4. 30 (3H, m), 4. 02 (3H, s), 4. 70-5. 00 (1H, br), 6. 37 (1H, s), 6. 80 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 6. 95 (1H, d, J = 1. 3 Hz), 7. 23 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 7. 41 (1H, d, J = 1. 3 Hz)

【0081】参考例45

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカル

ボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 17 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 46 (9H, s), 1. 90-2. 30 (2H, m), 3. 18 (1H, dd), 3. 36-3. 80 (5H, m), 3. 94-4. 30 (3H, m), 4. 75-4. 96 (1H, br), 6. 41 (1H, s), 6. 81 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 7. 24 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 7. 42 (1H, dd, J = 7. 6 and 1. 0 Hz), 7. 54 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 69 (1H, d, J = 1. 0 Hz)

【0082】参考例46

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-3-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 14 (3H, t), 1. 45 (9H, s), 2. 12 (2H, br), 2. 90-4. 00 (7H, m), 4. 08 (2H, q), 4. 84 (1H, br), 6. 85 (2H, d), 7. 2 (2H, d), 7. 41 (1H, s), 7. 50 (2H), 7. 72 (1H)

【0083】参考例47

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 25 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 46 (9H, s), 2. 00-2. 20 (2H, m), 3. 00-4. 00 (7H, m), 4. 08 (2H, q), 4. 85 (1H, br), 6. 80-8. 20 (10H, m)

【0084】参考例48

2-[4-[((1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピベリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 01 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 1. 1-1. 2 (2H, m), 1. 39 (9H, s), 1. 68-1. 76 (2H, m), 2. 65-2. 75 (2H, m), 3. 78 (2H, d), 3. 9-4. 1 (5H, m), 4. 55-4. 65 (1H, m), 6. 85 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 25 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 55-7. 65 (1H, m), 7. 68-7. 73 (1H, m), 7. 82 (1H, s), 7. 90-7. 95 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 44 (1H, s)

【0085】参考例49

(+) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸エチルエステルと (-) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸エチルエステル
2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸エチルエステル 2. 0 g をエタノール 10 ml に加温して溶解し、室温まで冷却して析出晶をろ取、得られた結晶をエタノールより 2 回再結晶して (+) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸エチルエステル 6. 40 mg を *

HPLC カラム : アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRALPAK AD 4. 6 φ × 250 mm ダイセル

化学工業)

溶媒 : i s o - プロパンオール : n - ヘキサン = 15 : 85
(v/v)

流速 : 1 ml / 分

カラム温度 : 25 °C

保持時間 : 31. 37 分

ろ液を濃縮乾固し、n - ヘキサンとエタノールの混合物より結晶化した。得られた結晶を同じ混合物より再結晶して (-) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸エチルエステル 8. 0 mg を得た。

mp 82. 5 - 85. 0 °C

$[\alpha]_{D}^{24} = -85. 0^{\circ}$ (c = 0. 53, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 11 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 00 -

* 得た。

mp 132 - 133. 5 °C

$[\alpha]_{D}^{24} = +117. 4^{\circ}$ (c = 1. 008, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 11 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 00 - 2. 30 (2H, m), 3. 18 (1H, dd, J = 14. 2 and 6. 8 Hz), 3. 40 - 3. 70 (5H, m), 3. 87 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 4. 00 - 4. 10 (2H, m), 4. 85 (1H, br), 6. 80 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 20 - 7. 30 (2H, m), 7. 42 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 55 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 63 (1H, s), 7. 77 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 85 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 12 (1H, s)

HPLC カラム : アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRALPAK AD 4. 6 φ × 250 mm ダイセル

化学工業)

溶媒 : i s o - プロパンオール : n - ヘキサン = 15 : 85
(v/v)

流速 : 1 ml / 分

カラム温度 : 25 °C

保持時間 : 23. 22 分

【0086】参考例50

3 - (5 - シアノ - 2 - ベンゾフラニル) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - メチル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸エチルエステル 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (5 - シアノ - 2 - ベンゾフラニル) プロピオン酸エチルエス

30 3. 30 (2H, m), 3. 18 (1H, dd, J = 14. 2 and 6. 8 Hz), 3. 40 - 3. 66 (5H, m), 3. 87 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 4. 00 - 4. 10 (2H, m), 4. 85 (1H, br), 6. 80 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 20 - 7. 30 (2H, m), 7. 42 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 56 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 62 (1H, s), 7. 77 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 85 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 12 (1H, s)

HPLC カラム : アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRALPAK AD 4. 6 φ × 250 mm ダイセル

化学工業)

溶媒 : i s o - プロパンオール : n - ヘキサン = 15 : 85
(v/v)

流速 : 1 ml / 分

カラム温度 : 25 °C

保持時間 : 23. 22 分

テル 1. 8 g を蟻酸 2. 8 ml に溶解し、70 °C で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残留物を蟻酸 8 ml に溶解して 3. 7 % ホルムアルデヒド 0. 29 ml を加え窒素気流下 4 時間加熱還流した。冷後、反応液にクロロホルムを加えアンモニア水で pH 1. 0 ~ 1. 1 とし、有機層を分取、乾燥した。溶媒留去し、残留物をクロロホルムとメタノールの混合物を展開溶媒とするシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーで精製して油状の標題化合物1. 07 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 16 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 1. 60-2. 30 (2H, m), 2. 38 (3H, s), 2. 00-4. 00 (7H, m), 4. 11 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 4. 60-4. 90 (1H, br), 6. 39 (1H, s), 6. 78 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 21 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 47 (2H, s), 7. 77 (1H, s)

【0087】参考例51

2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル
2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル2. 3 gをアニソール3m1に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸25m1を加え、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し、得られた残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH1.0~1.1としクロロホルム抽出乾燥した。有機層に室温でトリエチルアミン2m1、次いでアセチルクロリド555mgを加え同温にて0.5時間攪拌した。溶媒を留去して残留物をクロロホルムとエタノールの混合溶媒を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、飴状の標題化合物1. 8 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 17 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 04 (1. 5H), 2. 08 (1. 5H), 3. 14 (1H, dd, J = 15. 1 a nd 3. 6 Hz), 3. 40-4. 30 (8H, m), 4. 70-5. 04 (1H, br), 6. 40 (1H, s), 6. 60-6. 92 (2H, m), 7. 10 (2H, m), 7. 47 (2H, s), 7. 77 (1H, s)

【0088】参考例52

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-1-ジメチルカルバモイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル2. 3 gをアニソール3m1に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸25m1を加え、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH1.0~1.1としクロロホルム抽出乾燥した。有機層に室温でトリエチルアミン2m1、次いでN,N-ジメチルカルバモイルクロリド760mgを加え同温にて1時間攪拌した。溶媒を留去し

て残留物をクロロホルムとエタノールの混合溶媒を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、飴状の標題化合物1. 7 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 17 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 9-2. 20 (2H, m), 2. 86 (6H, s), 3. 14 (1H, dd, J = 16. 0 and 7. 2 Hz), 3. 30-4. 50 (8H, m), 4. 72-4. 96 (1H, br), 6. 41 (1H, s), 6. 83 (2H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 25 (2H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 49 (2H, s), 7. 78 (1H, s)

【0089】参考例53

2-(4-アセトキシフェニル)-2-オキソ酢酸 エチルエステル

2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ酢酸 エチルエステル7. 25 gをピリジン15m1に溶解し、無水酢酸4m1を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水にあけジエチルエーテルにて抽出、有機層を水洗、乾燥後濃縮乾固した。残留物をベンゼンに溶解し、濃縮して油状の標題化合物8. 3 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 41 (3H, t), 2. 32 (3H, s), 4. 43 (2H, q), 7. 29 (2H, d), 8. 01 (2H, d)

【0090】参考例54

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル
a) (5-シアノ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド15. 93 g、2-(4-アセトキシフェニル)-2-オキソ酢酸 エチルエス

テル8. 29 gをテトラヒドロフラン80m1とエタノール80m1の混液に溶解し、室温で1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン5. 34 gを加え18時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、E体とZ体の混合物として2-(4-アセトキシフェニル)-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)アクリル酸 エチルエステル11. 28 gを淡黄色結晶として得た。

40 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 32 (3H, t), 2. 36 (3H, s), 4. 30 (2H, q), 6. 30 (1H, s), 7. 2-7. 8 (8H, m)

b) a項で得た2-(4-アセトキシフェニル)-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)アクリル酸 エチルエステル3. 8 gをエタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム750mgを加え常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、濃縮乾固して2-(4-アセトキシフェニル)-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル3. 8 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 16 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 2. 25 (3H, s), 3. 20 (1H, d d, J = 16. 2 and 7. 0 Hz), 3. 40-4. 30 (4H, m), 6. 50 (1H, s), 7. 10 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 40 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 56 (2H, s), 7. 86 (1H, s)

c) b項で得た2-(4-アセトキシフェニル)-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸エチルエステル8. 1gをアンモニア15%を含有するエタノール溶液100m1に溶解し、18時間室温で放置した。濃縮乾固し、得られた残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して無色結晶の標題化合物5. 62gを得た。

mp 140-142°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 15 (3H, t), 3. 0-4. 0 (3H, m), 4. 1 (2H, q), 4. 98 (1H, s), 6. 39 (1H, s), 6. 76 (2H, d), 7. 15 (2H, d), 7. 45 (2H), 7. 75 (1H)

【0091】参考例55

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル
a) 5-ブロモサリシルアルデヒド20g、2-ブロモ-4-メトキシアセトフェノン22. 9g及び無水炭酸カリウム27. 6gをアセトン150m1に懸濁し、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し水を加えて析出晶をろ取した。水洗の後エタノールより再結晶して無色ブリズム晶の5-ブロモ-2-(4-メトキシベンゾイル)ベンゾフラニン14. 02gを得た。

mp 143-146°C

IR (KBr) : 1644, 1605, 1257 cm⁻¹
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 35 (3H, s), 7. 15 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 72 (3H, m), 8. 0-8. 2 (3H)

b) a項で得た5-ブロモ-2-(4-メトキシベンゾイル)ベンゾフラニン15. 0g及びシアン化第一銅6. 09gをN-メチル-2-ビロリドン75m1に懸濁し、窒素気流下200~220°Cにて5時間加熱攪拌した。冷後、クロロホルムにて希釈し不溶物をろ去、ろ液を希塩酸にて洗浄した。有機層を乾燥後減圧濃縮し、粉末の2-(4-メトキシベンゾイル)-5-ベンゾフラニカルボニトリル6. 60gを得た。

IR (KBr) : 2224, 1644 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 30 (3H, s), 7. 15 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 83 (1H, s), 8. 00 (2H, d), 8. 07 (2H, d, J = 9 Hz), 8. 42 (1H, s)

c) ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル1. 85gをテトラヒドロフラニン20m1に溶解し、室温攪拌下6

0%水素化ナトリウム320mgを加えた。反応液が澄明となった10分後、b項で得た2-(4-メトキシベンゾイル)-5-ベンゾフラニカルボニトリル1. 75gを加え、30分加熱還流した。冷後反応液を濃縮乾固し、残渣に希塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出、飽和食塩水にて洗浄、乾燥後濃縮乾固した。得られた残留物をn-ヘキサンとジクロロメタンの混合液を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、E体とZ体の混合物として3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸エチルエステル1. 78gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 3. 84 (3H, s), 4. 18 (2H, q, J = 7 Hz), 6. 32 (1H, s), 6. 8-7. 4 (5H, m), 7. 56 (2H, s), 7. 93 (1H, br)

d) c項で得たE体、Z体の混合物の3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸エチルエステル1. 78gをテトラヒ

ドロフラニン6m1とエタノール20m1の混液に溶解し、5%パラジウム炭素触媒200mgを加えて1. 5時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮乾固して3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル1. 79gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 29 (3H, t, J = 7 Hz), 2. 9-3. 1 (2H, m), 3. 78 (3H, s), 4. 09 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 5-4. 7 (1H, m), 6. 47 (1H, s), 6. 88 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 24 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 47 (2H, s), 7. 80 (1H, s)

e) d項で得た3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル1. 79gを無水ジクロロメタン20m1に溶解し、-50°Cにて三臭化ホウ素1. 36m1のジクロロメタン10m1溶液を滴下した。ゆっくり昇温して室温で3時間攪拌し、ジクロロメタンにて希釈、有機層を希塩酸、飽和食塩水にて洗浄、乾燥後濃縮乾固することにより油状の標題化合物1. 34gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 15 (3H, t, J = 7 Hz), 2. 9-3. 3 (2H, m), 4. 09 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 5-4. 7 (1H, m), 6. 15 (1H, br), 6. 46 (1H, s), 6. 80 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 15 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 42 (2H, s), 7. 76 (1H, s)

【0092】参考例56

2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル

a) 2-ホルミル-5-メトキシ安息香酸4. 87 g をクロロホルム30m1に溶解し、室温攪拌下ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー・パークインIの方法 [JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PARKIN I 1975, 2030-2033]により調整したジフェニルジアゾメタンのベンゼンとn-ヘキサンの混合溶液(1:1)を反応液が赤紫色を呈するようになるまで加えた。反応液をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-ホルミル-5-メトキシ安息香酸 ジフェニルメチルエステル8. 2 g を飼状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3. 87 (3H, s), 7. 13 (1H, dd, J=11. 5 and 2. 9 Hz), 7. 20 (1H, s), 7. 24 (1H, m), 7. 97 (1H, d, J=11. 5 Hz), 10. 45 (1H, s)

b) 2-ホルミル-5-メトキシ安息香酸 ジフェニルメチルエステル6. 0 g 及び(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド8. 1 g をテトラヒドロフラン70m1とメタノール70m1の混液に溶解し、室温攪拌下1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン2. 91 g を加えて同温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をトルエンとクロロホルムの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)ビニル]-5-メトキシ安息香酸 ジフェニルメチルエステル8. 2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3. 84 (1H, s), 3. 88 (3H, s), 6. 20-8. 28 (19H, m)

c) b項で得たE体とZ体の混合物の2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)ビニル]-5-メトキシ安息香酸 ジフェニルメチルエステル8. 2 g をテトラヒドロフラン60m1とエタノール60m1の混液に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム2. 0 g を加え常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して析出する結晶をろ取、2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸4. 45 g を得た。

mp 179-182°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 90-3. 42 (4H, m), 3. 75 (3H, s), 6. 67 (1H, s), 7. 01 (1H, dd, J=8. 7 and 2. 2 Hz), 7. 24 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 34 (1H, d, J=2. 2 Hz), 7. 69 (2H, s), 8. 06 (1H, s), 12. 98 (1H, br)

FD MS (m/z) : 321 (M⁺), 311, 28

3

d) c項で得た2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸4. 45 g をエタノール200m1に溶解し、濃硫酸4m1を加え16時間加熱還流した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、エタノールを留去した。得られた残渣を酢酸 エチルエステルで抽出、乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にn-ヘキサンより再結晶して無色針状晶の2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸 エチルエステル4. 11 g を得た。

mp 92-93°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 38 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 90-3. 48 (4H, m), 3. 82 (3H, s), 4. 34 (2H, q, J=7. 0 Hz), 6. 41 (1H, s), 6. 96 (1H, dd, J=8. 7 and 2. 6 Hz), 7. 10 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 46 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 48 (2H, s), 7. 79 (1H, s)

e) d項で得た2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸 エチルエステル4. 11 g をジクロロメタン40m1に溶解し、-78°Cに冷却した。同温で三臭化ホウ素8. 85 g を滴下し、ゆっくり昇温し、-5~0°Cで1時間攪拌した。反応液を氷水に注加し、酢酸 エチルエステルで抽出した。有機層を4規定塩酸、水で洗い乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、プリズム晶の標題化合物2. 80 g を得た。

mp 133-135°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 40 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 96-3. 50 (4H, m), 4. 36 (2H, q, J=7. 0 Hz), 6. 45 (1H, s), 6. 93 (1H, dd, J=8. 7 and 2. 9 Hz), 7. 13 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 50 (1H, d, J=2. 9 Hz), 7. 56 (2H, s), 7. 84 (1H, s)

【0093】参考例57

2-[2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-ヒドロキシフェニル]酢酸 エチルエステル

a) 2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸2. 0 g をベンゼン10m1に懸濁し、塩化チオニル1m1を加え1時間加熱還流して濃縮乾固することにより粗酸クロリドを得た。トリメチルシリルジアゾメタンを10% (w/v) 含有するn-ヘキサン溶液10m1、トリエチルアミン1. 3m1、アセトニトリル10m1及びテトラヒドロフラン10m1の混液を-5°Cに冷却し、氷冷攪拌下上記の粗

酸クロリドのアセトニトリル5 m l 溶液を滴下した。反応液を0 °Cで48時間攪拌し、減圧低温下に溶媒を留去した。得られた残留物をコリジン4 m l-ベンジルアルコール4 m lの混合溶媒に溶解し、窒素気流下180 °Cで7分間加熱攪拌した。反応液をベンゼンに溶解し、10%クエン酸で洗浄後乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2-[2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラン)エチル]-5-メトキシフェニル]酢酸ベンジルエステル830 mgを得た。

mp 127-128 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.00 (4H), 3.68 (2H, s), 3.76 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J=7.9 and 1.3 Hz), 6.80 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.30 (5H, s), 7.48 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.77 (1H, s)

b) a項で得た2-[2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラン)エチル]-5-メトキシフェニル]酢酸ベンジルエステル855 mgをジクロロメタン20 m lに溶解し、-50 °Cに冷却した。この反応液の中へ三臭化ホウ素1.75 gのジクロロメタン5 m l溶液を滴下し、15 °Cまでゆっくり昇温させ同温で20分攪拌した。反応液を酢酸エチルエステルで抽出、希塩酸で洗浄し乾燥した。溶媒を濃縮乾固して得られる残渣をエタノール30 m lに溶解し、塩化チオニル2 m lを加えて1時間加熱還流した。冷後反応液を酢酸エチルエステルで希釈し有機層を水洗して乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粉末の標題化合物680 mgを得た。

mp 84-86 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.02 (4H), 3.59 (2H, s), 4.57 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.19 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.55-6.84 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.48 (2H, s), 7.77 (1H, s)

【0094】参考例58

5-シアノ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸エチルエステル
a) (5-ブロモ-2-ベンゾフラン)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド91.5 g及びp-アニスアルデヒド25 gをテトラヒドロフラン180 m lとエタノール180 m lの混液に溶解し、室温攪拌下1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン2.58 gを加え18時間攪拌した。反応液を濃縮し、

析出晶をろ取し、一方の立体異性体の5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフラン32.8 gを得た。

mp 190-194 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.83 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.9 (3H), 7.25 (1H, d, J=17 Hz), 7.31 (2H), 7.45 (2H, d), 7.62 (1H)

ろ液を濃縮乾固し、残留物をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、他の異性体の5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフラン22 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.84 (3H, s), 6.35 (1H, d, J=14 Hz), 6.53 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=14 Hz), 6.9 (2H, d), 7.24 (2H), 7.3 (2H, d), 7.38 (1H)

b) a項で得た5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフランの2種の立体異性体を混合したもの84 gをジクロロメタン600 m lに溶解し、氷冷攪拌下アセチルクロリド18.5 m lを加え四塩化チタン28.9 m lを滴下した。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで抽出、有機層を希塩酸、水で洗い乾燥後溶媒を留去した。残渣をエーテルに懸濁し、不溶の結晶をろ取して黄色微細針状晶の3-アセチル-5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフラン76 gを得た(E体、Z体のいずれからも同一の異性体が生成する)。

mp 163-165 °C

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.69 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.95 (2H, d, J=10 Hz), 7.4 (2H, m), 7.6 (2H, d, J=10 Hz), 7.65 (2H, s), 8.08 (1H)

c) b項で得た3-アセチル-5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフラン20.7 g、シアノ化第一銅6 g及びN-メチル-2-ピロリドン800 m lの混合物を窒素気流下、浴温210~220 °Cで8.5時間加熱攪拌した。氷水に反応液をあけ析出物をろ去し、酢酸エチルエステルにて抽出した。

40 不溶物をろ去し、有機層を水洗後乾燥して溶媒留去した。残留物をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にメタノールで洗浄して黄色微細結晶の3-アセチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル7.82 gを得た。

mp 190-191 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.69 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=10 Hz), 7.50-7.80 (6H, m), 8.36 (1H)

d) c 項で得た3-アセチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル7.8 gをテトラヒドロフラン600 mlとエタノール500 mlの混液に溶解し、酸化バラジウム・1水和物・硫酸バリウム900 mgを加えて3.5時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、ろ液を濃縮乾固した。残留物を酢酸エチルエステルにて抽出、有機層を水洗後乾燥して溶媒を留去した。残留物をメタノールで洗ってろ取し、無色プリズム晶の3-アセチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル5.47 gを得た。

mp 130-131°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.54 (3H, s), 3.04 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.85 (2H, d, J=10Hz), 7.05 (2H, d), 7.57 (2H, s), 8.33 (1H)

e) 水酸化ナトリウム5.2 gの水30 ml溶液を0°C以下に冷却し、攪拌下臭素2.7 mlを滴下した。この反応液に、d 項で得た3-アセチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル4.14 gのジオキサン40 ml溶液を攪拌下0°Cで加え、同温で45分、氷冷で1時間攪拌した。反応液に水を加え、濃塩酸でpH2としクロロホルムで抽出した。有機層を水洗、乾燥して溶媒を留去し、残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸1.44 gを得た。

mp 205-208°C (メタノールより再結晶: 微細プリズム晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.13 (2H, m), 3.5 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.83 (2H, d), 7.07 (2H, d), 7.56 (2H, s), 8.34 (1H)

f) 塩化チオニル5 mlにe 項で得た5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸1.81 gを加え1時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、残渣にエタノールを加え50°Cで30分攪拌した。析出した結晶をろ取して5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸エチルエステル1.82 gを得た。

mp 135-139°C (微細プリズム晶)

IR (KBr): 2224, 1695, 1614, 1587, 1515 cm⁻¹

g) f 項で得た5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸エチルエステル1.78 gを参考例55のe 項と同様の方法により処理し、微細針状晶の標題化合物2.27 gを得た。

得た。

mp 182-183°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (3H, t, J=8.0Hz), 3.0 (2H, m), 3.4 (2H, m), 4.4 (2H, q, J=8.0Hz), 6.7 (2H, d), 7.1 (2H, d), 7.55 (2H), 8.29 (1H)

【0095】参考例59

[5-シアノ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン] 酢酸エチルエステル a) 5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフランの2種の立体異性体混合物12.8 gをテトラヒドロフラン1.31 ml及びエタノール0.71 mlに溶解し、二酸化白金3.0 gを加え4時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して析出した結晶をろ取し、エタノールで洗って、5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン97.08 gを得た。

mp 109-111°C

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.00 (4H, s), 3.77 (3H, s), 6.28 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=9.0Hz), 7.08 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (2H), 7.60 (1H)

b) a 項で得た5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン97 gを参考例58のb 項と同様の方法で処理し、3-アセチル-5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン79.9 gを得た。

30 mp 100-101°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.52 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.80 (2H, d, J=9.0Hz), 7.10 (2H, d, J=9.0Hz), 7.35 (2H, m), 8.05 (1H)

c) b 項で得た3-アセチル-5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン79.9 gを参考例58のe 項と同様の方法で処理し、5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸64.2 gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.00 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.69 (3H, s), 6.80 (2H, d, J=8.0Hz), 7.07 (2H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 8.00 (1H, d)

d) c 項で得た5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸64.2 gをエタノール900 mlに懸濁し、氷冷下塩化チオニル30 mlを滴下し、5時間加熱還流した。さらに塩化チオニル50 mlを追加し3時間加熱還流した。

反応液を濃縮乾固し、得られた残留物に水を加えて不溶物をろ取、これを酢酸エチルエステルに溶解して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をエタノールに懸濁してろ取し、5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸エチルエステル5.9.23gを得た。

mp 73-75°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J = 8.9 Hz), 3.10 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.80 (2H, d), 7.2 (2H, d), 7.33 (2H, m), 8.10 (1H)

e) d項で得た5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸エチルエステル3.5.5gをテトラヒドロフラン400mLに溶解し、リチウムアルミニウムヒドリド3.5gを少量ずつ加え、1時間室温で攪拌した。反応液を水に注加し、塩酸でpH2としてベンゼン抽出した。有機層を水洗後乾燥し、濃縮乾固して結晶の5-ブロモ-3-ヒドロキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン3.0gを得た。

mp 65-75°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.95 (4H, s), 3.69 (3H, s), 4.33 (2H, s), 6.77 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.26 (2H, m), 7.65 (1H)

f) e項で得た5-ブロモ-3-ヒドロキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン3.0gをジエチルエーテル150mLに懸濁し、ピリジン12滴を加え、更に氷冷下塩化チオニル12mLを滴下した。この反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を氷水にあけジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウムにて洗浄し乾燥後濃縮乾固することにより5-ブロモ-3-クロロメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン2.8.3gを得た。

mp 70-75°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.00 (4H, s), 3.76 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.82 (2H, d), 6.97 (2H, d), 7.31 (2H), 7.68 (1H)

g) f項で得た5-ブロモ-3-クロロメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン1.0.82g、シアン化カリウム3.7g及び18-クラウン-6-エーテル0.6gをアセトニトリル75mL中で2.5時間加熱還流した。反応液に水を加えてベンゼンで抽出した。有機層を水洗後乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をトルエンとn-ヘキサンの混合

物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して5-ブロモ-3-シアノメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン9.17gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.95 (4H, s), 3.20 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.80 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.33 (2H), 7.61 (1H)

h) g項で得た5-ブロモ-3-シアノメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン9.17gをエタノール100mLと濃硫酸5mLの混液に加え18時間加熱還流した。反応液を水にあけ、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去して、[5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン]酢酸エチルエステル8.96gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.96 (4H, s), 3.34 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.28 (2H), 7.59 (1H)

i) h項で得た[5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン]酢酸エチルエステル8.2gを参考例5.8のc項と同様の方法により処理し、無色針状晶の[5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン]酢酸エチルエステル4.5gを得た。

mp 85-86°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.01 (4H, s), 3.40 (2H, s), 3.75 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.47 (2H), 7.81 (1H)

j) h項で得た[5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン]酢酸エチルエステル4.45gを参考例5.5のe項と同様に処理し、標題化合物2.98gを無色結晶として得た。

mp 134-136°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.98 (4H, s), 3.39 (2H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.74 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.91 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.48 (2H), 7.80 (1H)

【0096】参考例6.0

3-[2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-4-エトキシ-5-ヒドロキシフェ

ニル] プロピオン酸 エチルエステル

a) フェルリック酸 (ferulic acid) 20.0 g をメタノール 250 ml に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 (50% 湿潤型) で 3 時間常圧接触還元した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して析出する結晶をろ取し、19.3 g の 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸を得た。

mp 87-89°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.5-3.0 (4H, m), 3.85 (3H, s), 6.5-6.9 (3H, m)

b) a 項で得た 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 19.3 g をエタノール 300 ml に溶かし、濃硫酸 2.0 ml を加え 2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後クロロホルムで抽出し、水洗し乾燥した。溶媒を留去し、油状の 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 エチルエステル 23.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.4-3.0 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.12 Hz), 6.6-6.9 (3H, m)

c) b 項で得た 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 エチルエステル 10.0 g をテトラヒドロフラン 300 ml に溶解し、60% 水素化ナトリウム 1.96 g を加えて 50°C で 30 分攪拌した。ついで臭化エチル 7.17 g を滴下し、6 時間加熱還流した。反応液を水にあけ、クロロホルム抽出し、水洗後乾燥し減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状の 3-(4-エトキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 エチルエステル 5.6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.4-3.0 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.12 Hz), 6.7-6.9 (3H, m)

d) c 項で得た 3-(4-エトキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 エチルエステル 9.3 g を酢酸 10 ml に溶解し、クロロメチル メチルエーテル 7.4 g を加え室温で 22 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸 エチルエステルで抽出、水洗し乾燥後溶媒を留去した。残留物をキシレン 10 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 8.54 g を加え、室温にて 18 時間攪拌した。さらに 70~80°C で 5 時間攪拌し、冷後キシレンをデカンテーションで除き、n-ヘキサンを加え固化することにより粗 [5-エトキシ-2-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル] メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 6.0 g を得た。

e) 5-シアノベンゾ [b] チオフェン-2-カルバルデヒド 1.5 g 及び d 項で得た粗 [5-エトキシ-2-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル] メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 6.34 g をテトラヒドロフラン 50 ml とエタノール 50 ml の混液に溶解し、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン 1.83 g を加え室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 20 ml とエタノール 20 ml の混液に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 (50% 湿潤型) 1.70 g を加えて、水素を吸収しなくなるまで常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の 3-[2-[2-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル) エチル]-4-エトキシ-5-メトキシフェニル] プロピオン酸 エチルエステル 1.2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.4-3.3 (8H, m), 3.84 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.64 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.46 (1H, d, d, J = 8.4 and 1.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, s)

f) e 項で得た 3-[2-[2-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル) エチル]-4-エトキシ-5-メトキシフェニル] プロピオン酸 エチルエステル 2.1 g を γ -コリジン 20 ml に溶解し、ヨウ化リチウム 7.94 g を加えて 18 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎクロロホルム抽出、水洗後乾燥した。溶媒を留去後残渣をエタノール 100 ml に溶解し、濃硫酸 0.3 ml を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、クロロホルムで希釈し、水洗後乾燥して溶媒を留去した。残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の標題化合物 2.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.4-3.3 (8H, m), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.60 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.44 (1H, d, d, J = 8.4 and 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 7.94 (1H, s)

【0097】参考例 61

3-[2-[2-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル) エチル]-5-ヒドロキシフェニル] プロピオン酸 エチルエステル

50 a) 6-メトキシ-2-テトラロン 33.5 g をエタノ

ール27. 6 m l に溶解し、オルト蟻酸エチル37. 8 m l 及び濃硫酸1滴を加え100°Cで4時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を含むフラクションを濃縮して析出する結晶をろ取することにより3, 4-ジヒドロ-2-エトキシ-6-メトキシナフタレン5. 82 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 37 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 20-3. 00 (4H, m), 3. 79 (3H, s), 3. 84 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 5. 48 (1H, s), 6. 60-7. 00 (3H, m)

b) a項で得た3, 4-ジヒドロ-2-エトキシ-6-メトキシナフタレン5. 8 gをエタノール90 m l とジクロロメタン10 m l の混液に溶解し、攪拌下-20°Cに冷却し、オゾンを通じて酸化を行った。同温にてジメチルスルフィド10 m l をゆっくり滴下し、室温まで昇温して30分攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をテトラヒドロフランとエタノールの等量混合物100 m l に溶解し、(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド12. 5 gを加え、更に1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン4. 46 m l を加えた後5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。精製物をエタノールとテトラヒドロフランの等量混合物60 m l に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(50%湿潤型)3. 9 gを加え3時間接触常圧還元を行い3-[2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-5-メトキシフェニル]プロピオン酸エチルエステル2. 75 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 22 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 2. 2-3. 4 (8H, m), 3. 76 (3H, s), 4. 16 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 6. 60-7. 30 (4H, m), 7. 48 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 85 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 99 (1H, s)

c) b項で得た3-[2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-5-メトキシフェニル]プロピオン酸エチルエステルの2. 75 gを参考例55のe項と同様の方法により処理し、油状の標題化合物2. 3 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 23 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 2. 4-3. 34 (8H, m), 4. 13 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 5. 60 (1H, s), 6. 50-7. 20 (3H, m), 7. 25 (1H, s), 7. 44 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 82 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 92 (1H, s)

【0098】参考例62

2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル

a) 5-ブロモ-2-ヒドロキシメチルベンゾ[b]チオフェン0. 5 gをジクロロメタン20 m l に溶解し、三臭化リン230 mgを加え1時間室温で攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後乾燥し、溶媒を留去した。残留物をアセトニトリル10 m l とジメチルスルホキシド3 m l の混合物に溶解し、シアノ化第一銅300 mgを加え2時間加熱還流した。冷後トルエンを加え不溶物をろ去し、ろ液を水洗し乾燥後濃縮した。析出する結晶をろ取して、5-ブロモ-2-シアノメチルベンゾ[b]チオフェン200 mgを得た。

m.p. 94-96°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3. 98 (2H, s), 7. 25 (1H, s), 7. 42 (1H, dd, J = 8. 5 and 1. 8 Hz), 7. 65 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 90 (1H, d, J = 1. 8 Hz)

b) a項で得た5-ブロモ-2-シアノメチルベンゾ[b]チオフェン12. 0 gをエタノール80 m l に溶解し、水1. 0 m l 及び濃硫酸7 m l を加え7時間加熱還流した。更にエタノール40 m l 、濃硫酸15 m l 及び水0. 5 m l を加え2時間加熱還流した。冷後水を加え、トルエンと酢酸エチルエステルの等量混合物で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)酢酸エチルエステル8. 0 gを得た。

m.p. 56-57°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 28 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 3. 88 (2H, s), 4. 23 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 7. 11 (1H, s), 7. 38 (1H, dd, J = 8. 3 and 1. 8 Hz), 7. 68 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 82 (1H, d, J = 1. 8 Hz)

c) b項で得た2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)酢酸エチルエステル800 mg、炭酸ジエチル965 mgをN,N-ジメチルホルムアミド4 m l に溶解し、120~130°Cの油浴で加温しながら水素化ナトリウム(60%)162 mgを加えた。同温にて10分攪拌後更に水素化ナトリウム(60%)30 mgを加え10分攪拌した。反応液をトルエンと酢酸エチルエステルの等量混合物で希釀し、希塩酸、水で洗い乾燥した。溶媒を留去し、得られる残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシ

カルボニル酢酸 エチルエステル 6.00 mgを得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, t, J = 7.0 Hz), 4.25 (4H, q, J = 7.0 Hz), 4.95 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.3 and 2.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.1 Hz)

d) c項で得た2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル 6.2 g、4-メトキシベンジルクロリド 5.2 g をN,N-ジメチルホルムアミド 30 mlに溶解し、室温で水素化ナトリウム(6.0%) 1.34 gを加え3時間攪拌した。氷冷下に10%クエン酸水溶液を加えトルエンにて抽出し、水洗後乾燥した。溶媒を留去し、残留物をトルエンを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 8.2 gを得た。

mp 58-60°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, t, J = 7.0 Hz), 3.65 (5H, s), 4.30 (4H, q, J = 7.0 Hz), 6.60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz)

e) d項で得た2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 3.0 g をエタノール 25 mlに溶解し、水酸化カリウム 0.91 g の水 2.5 ml 溶液を加えて室温で4日間攪拌した。氷冷下に希塩酸を加え酢酸 エチルエステル抽出した。有機層を水洗後乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をエタノール 6.0 ml に溶解し、濃硫酸 4 ml を加えて1時間加熱還流した。冷後氷冷下に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで水で洗い乾燥して溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 1.6 gを得た。

mp 62-65°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 13.5 and 7.3 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 13.5 and 7.3 Hz), 3.71 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.14 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.83 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz)

5 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.8 and 2.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.3 Hz)

f) e項で得た2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 1.6 g を参考例58のc項と同様に処理し、2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 1.0 gを得た。

mp 93-96°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 14.0 and 8.0 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 14.0 and 8.0 Hz), 3.73 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.16 (1H, t), 6.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.3 and 1.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (1H, br)

g) f項で得た2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 3.3 g を参考例55のe項と同様の方法により処理し、標題化合物 2.8 gを得た。

mp 146-147°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 13.5 and 7.5 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 13.5 and 7.5 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.18 (1H, t), 6.70 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.3 and 1.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, br)

【0099】参考例63

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ビロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 1 g、(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ビロリジンメタノール 1.2 g、及びトリフェニルホスフィン 1.56 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液にアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 1.04 g を加え18時間室温で攪拌する。反応液に(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ビロリジンメタノール 0.6 g、トリフェニルホスフィン 0.78 g、及

びアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 0. 52 g を追加して更に 18 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の標題化合物 790 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 15 (3H, t), 1. 46 (9H, s), 1. 98 (4H, br), 3. 0-4. 2 (8H, m), 4. 1 (2H), 6. 37 (1H, s), 6. 9 (2H, d), 7. 2 (2H, d), 7. 45 (2H), 7. 76 (1H, s)

参考例 63 と同様の方法に従い、参考例 64~71 の化合物を合成した。

【0100】参考例 64

2-[4-[1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 15 (3H, t), 1. 40 (9H, s), 1. 50-2. 0 (4H, m), 3. 0-4. 5 (8H, m), 4. 1 (2H), 6. 43 (1H, s), 6. 9 (2H, d, J=9 Hz), 7. 2 (2H, d, J=9 Hz), 7. 52 (2H), 7. 83 (1H, s)

【0101】参考例 65

3-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 16 (3H, t, J=7 Hz), 1. 46 (9H, s), 2. 0-2. 2 (2H, m), 2. 8-3. 2 (2H, m), 3. 5-3. 7 (4H, m), 4. 10 (2H, q, J=7 Hz), 4. 5-4. 7 (1H, m), 4. 9 (1H, m), 6. 49 (1H, s), 6. 82 (2H, d, J=9 Hz), 7. 23 (2H, d, J=9 Hz), 7. 47 (2H, s), 7. 80 (1H, s)

【0102】参考例 66

5-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル)オキシ]-2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]安息香酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 38 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 48 (9H, s), 2. 00-2. 30 (2H, m), 2. 96-3. 76 (8H, m), 4. 36 (2H, q), 4. 90 (1H, br), 6. 44 (1H, s), 6. 93 (1H, dd, J=8. 8 and 2. 7 Hz), 7. 15 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 48 (1H, d, J=2. 7 Hz), 7. 52 (2H, s), 7. 80 (1H,

s)

【0103】参考例 67

2-[5-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル)オキシ]-2-[5-シアノ-2-ベンゾフラニル]エチル]フェニル]酢酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 25 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 47 (9H, s), 1. 90-2. 30 (2H, m), 3. 04 (4H, s), 3. 36-3. 70 (6H, m), 4. 16 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 90-5. 12 (1H, br), 6. 42 (1H, s), 6. 60-6. 80 (2H, m), 7. 08 (1H, d, J=7. 6 Hz), 7. 48 (2H, s), 7. 77 (1H, d, J=0. 87 Hz)

【0104】参考例 68

2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル)オキシ]フェニル]-5-シアノ-3-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 46 (12H, m), 2. 05 (2H, m), 2. 95 (2H, m), 3. 5 (6H, m), 4. 4 (2H, q), 4. 80 (1H, br), 6. 82 (2H, d), 7. 08 (2H, d), 7. 55 (2H), 8. 30 (1H)

【0105】参考例 69

3-[5-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル)オキシ]-2-[5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル]エチル]-4-エトキシフェニル]プロピオン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 23 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 33 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 00-3. 30 (10H, m), 3. 4-3. 7 (4H, m), 3. 94 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 12 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 70-5. 00 (1H, br), 6. 67 (1H, s), 6. 72 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 46 (1H, dd, J=8. 4 and 1. 6 Hz), 7. 84 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 95 (1H, d, J=1. 6 Hz)

【0106】参考例 70

3-[5-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビロリジニル)オキシ]-2-[5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル]エチル]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル

mp 117-119°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 24 (3H, t, J=7. 1 Hz), 1. 47 (9H, s), 1. 6-3. 6 (14H, m), 4. 13 (2H, q, J=7. 1 Hz)

z), 4. 6-4. 9 (1H, m), 6. 50-7. 20 (4H, m), 7. 45 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 83 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 95 (1H, s)

【0107】参考例71

3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオニ酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 16 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 45 (9H, s), 3. 08 (1H, dd, J=13. 7 and 7. 4Hz), 3. 30-3. 70 (5H, m), 4. 11 (2H, q, J=7. 0Hz), 4. 00-4. 30 (1H), 6. 72 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 07 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 10 (1H, s), 7. 40 (1H, dd, J=8. 3 and 1. 3Hz), 7. 77 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 89 (1H, br)

【0108】参考例72

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(テトラヒドロ-3-フラニル)オキシ]フェニル]プロピオニ酸 メチルエステル

3-ヒドロキシテトラヒドロフラン3g、2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ酢酸 メチルエステル6. 5g、及びトリフェニルホスフィン9gをテトラヒドロフラン30mLに溶解し、アゾジカルボン酸 ジエチルエステル6. 5gを加え2時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をジクロロメタンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の2-[4-[(テトラヒドロ-3-フラニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル7. 5gを油状物として得た。上記により得た2-[4-[(テトラヒドロ-3-フラニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル2. 2g、(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド3. 6gをテトラヒドロフラン30mLとメタノール50mLの混液に溶解し、氷冷下1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン1. 5mLを加え18時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残渣をクロロホルムとアセトンの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、E体とZ体の混合物として3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(テトラヒドロ-3-フラニル)オキシ]フェニル]アクリル酸 メチルエステルを得た。このアクリル酸誘導体をメタノール80mLに溶解し、酸化バラジウム・1水和物・硫酸バリウム4gを加え常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、濃縮乾固して残渣をクロロホルムとアセトンの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物

物2. 5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 0-2. 3 (2H, m), 3. 2 (1H, dd), 3. 6 (1H, dd), 3. 65 (3H, s), 3. 97 (2H, d), 3. 8-4. 2 (1H, m), 4. 8-5. 0 (1H, m), 6. 40 (1H, s), 6. 8 (2H, d), 7. 25 (2H, d), 7. 5 (2H, s), 7. 79 (1H, s)

【0109】参考例73

3-(5-シアノ-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラニル]オキシ]フェニル]プロピオニ酸 メチルエステル

(S)-(+)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン3. 0g、2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ酢酸 メチルエステル6. 6g及びトリフェニルホスフィン8. 90gをテトラヒドロフラン30mLに溶解し、アゾジカルボン酸 ジエチルエステル6. 0gを加え2時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し油状の2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラニル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル4. 60gを得た。ここに得た2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラニル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル1. 70gと(5-シアノ-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウムプロミド3. 0gをテトラヒドロフラン30mLとメタノール30mLの混合物に溶解し氷冷下攪拌した中に、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン2. 1mLを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒留去して得られた残留物をクロロホルムとアセトンの混合物を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として3-(5-シアノ-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラニル]オキシ]フェニル]アクリル酸 メチルエステルを得た。

このE体とZ体の混合物をメタノール50mLに溶解し、酸化バラジウム・1水和物・硫酸バリウム4. 0gを加え室温で3時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去り、溶媒を留去して得られる残留物を、クロロホルムとアセトンの混合物を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状物として標題化合物1. 50gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3. 10 (1H, d, d), 3. 60 (3H, s), 3. 78-4. 10 (5H, m), 4. 75-5. 00 (1H, m), 6. 25 (1H, br), 6. 80 (2H, d), 7. 20 (2H, d), 7. 30-7. 90 (3H, m), 10. 00 (1H, s)

【0110】参考例74

3-(5-シアノ-2-インドリル)-2-[4-

[((3S) - テトラヒドロ - 3 - フラニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 メチルエステル

a) (S) - (+) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン 5.0 g, 蟻酸 3.3 g 及びトリフェニルホスフィン 17.0 g をテトラヒドロフラン 80 ml に溶解し、氷冷下攪拌した中にアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 12.0 g を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をクロロホルムを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、蟻酸 (S) - (+) - テトラヒドロ - 3 - フラニルエステルを得た。これをエタノール 50 ml に溶解し、攪拌下水酸化ナトリウム 5.0 g の水 5 ml 溶液を加え、3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をジエチルエーテルに溶解し、不溶物をろ去した。溶媒を留去して粗 (R) - (-) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン 4.50 g を得た。

b) a 項で得た (R) - (-) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフランを参考例 73 と同様に処理し標題化合物を粘稠な油状物として 1.50 g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.15 (1H, d, d), 3.65 (3H, s), 3.80 - 4.20 (5H, m), 4.80 - 5.05 (1H, m), 6.30 (1H, br), 6.82 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.30 - 7.90 (3H, m), 9.30 (1H, br)

【0111】参考例 75

3 - [4 - [((3S) - 1 - tert - プロキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 2 - (5 - シアノ - 2 - ベンゾフラニル) プロピオン酸 メチルエステル

a) 2 - アセチル - 5 - ベンゾフランカルボニトリル 2.1.0 g をジクロロメタン 300 ml に溶解し、攪拌下 - 10°C で臭素 18.2 g のジクロロメタン 30 ml 溶液を滴下した。氷冷までゆっくりと昇温し、反応液にクロロホルムを加え、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮乾固し、得られた残留物をベンゼンと n - ヘキサンの混合物より再結晶して無色の 2 - (2 - プロモ - 1 - オキソエチル) - 5 - ベンゾフランカルボニトリル 2.1.0 g を得た。

mp 156 - 158°C

IR (KBr) : 2228, 1696, 1616, 1564, 1290, 1166, 1122 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.44 (2H, s), 7.60 - 7.90 (3H, m), 8.11 (1H, s)

FD MS (m/z) : 263 (M⁺), 265 (M⁺)

b) 二酸化ゼレン 4.44 mg を乾燥メタノール 10 ml に熱時溶解し、a 項で得た 2 - (2 - プロモ - 1 - オキソエチル) - 5 - ベンゾフランカルボニトリル 1.056 g を加え、12 時間加熱還流した。冷後不溶物をろ去

し、濃縮乾固して得られた残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色針状晶の 2 - (5 - シアノ - 2 - ベンゾフラニル) - 2 - オキソ酢酸 メチルエステル 1.29 mg を得た。

mp 196 - 199°C

IR (KBr) : 1740, 1674, 1614, 1552 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.03 (3H, s), 7.66 - 7.96 (2H, m), 8.17 (2H, s)

FD MS (m/z) : 321 (M⁺ + 92), 229 (M⁺)

c) b 項で得た 2 - (5 - シアノ - 2 - ベンゾフラニル) - 2 - オキソ酢酸 メチルエステル 3.1 g、(4 - メトキシフェニル) メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 6.2 g をテトラヒドロフラン 100 ml とメタノール 100 ml の混液に溶解し、室温攪拌下 1,8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン

20 2.19 g を加えて 1 時間攪拌した。更に (4 - メトキシフェニル) メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 1.3 g、1,8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン 0.65 g を追加し、さらに 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、E 体と Z 体の混合物として粘性油状のオレフィン体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.78 (1.5H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (1.5H, s), 6.60 (9H, m)

上記オレフィン体をテトラヒドロフラン 100 ml とメタノール 100 ml の混液に溶解し、酸化パラジウム・1 水和物・硫酸バリウム 1.1 g を加え 3 時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性油状の 2 - (5 - シアノ - 2 - ベンゾフラニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 メチルエステル 4.2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.20 (1H, dd, J = 14.4 and 7.8 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 14.4 and 7.4 Hz), 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J = 7.8 and 7.4 Hz), 6.60 (1H, s), 6.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (2H), 7.82 (1H, s)

d) c 項で得た 2 - (5 - シアノ - 2 - ベンゾフラニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 メチルエステル 4.2 g をジクロロメタン 150 ml に溶解し、-50°C に冷却攪拌下三臭化ホウ素 9.97 g の

ジクロロメタン 30 ml 溶液を滴下した。反応液を徐々に昇温し、15°Cで30分攪拌後クロロホルムで希釈し、希塩酸水で洗浄後乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合溶媒を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶媒を濃縮して析出する結晶をベンゼンで洗ってろ取し、無色結晶の 2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル 3.1 gを得た。

mp 110-111°C

IR (KBr) : 2228, 1722, 1594, 1518, 1272 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.18 (1H, dd, J = 14.4 and 7.8 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 14.4 and 7.4 Hz), 3.69 (3H, s), 4.09 (1H, dd, J = 7.8 and 7.4 Hz) 6.60 (1H, s), 6.69 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, s), 7.83 (1H, s)

e) d 項で得た 2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル 3.0 g、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン 1.92 g 及びトリフェニルホスフィン 2.69 g を乾燥テトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、室温攪拌下アゾジカルボン酸 ジエチルエステル 1.79 g を加え 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、原料 2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 メチルエステルと標題化合物との混合物を得た。上記混合物をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン 0.95 g 及びトリフェニルホスフィン 1.35 g を加え、さらにアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 0.85 g を加えて室温で 16 時間攪拌した。上記と同様に処理精製し、標題化合物 2.02 g を粘性の油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.88-2.24 (2H, m), 3.10-3.60 (6H, m), 3.69 (3H, s), 4.10 (1H, t), 4.81 (1H, br), 6.61 (1H, s), 6.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (2H, s), 7.83 (1H, s)

FD MS (m/z) : 321 (M⁺)

【0112】参考例 7 6

3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-4-

(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル) 酢酸 エチルエステル

a) 2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル) 酢酸 エチルエステル 1.4. 2 g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に氷冷攪拌下水素化ナトリウム 2.6 g (油性, 60%) を加え 20 分攪拌した。さらに 5-ブロモ-2-ブロモメチルベンゾ [b] チオフェン 1.7. 2 g を加え室温で 18 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸 エチルエステルで抽出した。乾燥後溶媒を留去し、クロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3-(5-ブロモベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 2.4. 2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.2 (6H, t), 3.78 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.75-7.0 (3H, m), 7.2-7.8 (5H, m)

b) a 項で得た 3-(5-ブロモベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 2.4. 2 g のエタノール 200 ml 溶液に水酸化カリウム 7.3 g の水 20 ml 溶液を加え、4 日間攪拌した。冷却した希塩酸中に注ぎ析出晶をろ取した。これを酢酸 エチルエステルに溶解し、乾燥後溶媒を留去した。残留物をエタノール 200 ml に溶かし、濃硫酸 3 ml を加えて 2 時間加熱還流した。冷後反応液を濃縮し、クロロホルムを加え水洗し乾燥した。溶媒留去後クロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(5-ブロモベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 2.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, t), 3.2 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 3.77 (3H, s), 3.81 (1H, dd), 4.10 (2H, q), 6.82 (2H, d), 7.2-7.8 (6H, m)

c) b 項で得た 3-(5-ブロモベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 2.0 g をテトラヒドロフラン 200

ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1.2 g を加え、氷冷下メタノール 80 ml を滴下し、3 時間攪拌した。反応液を濃塩酸にて pH 6 とし酢酸 エチルエステルで抽出した。有機層を乾燥後溶媒を留去し、残留物をクロロホルムとメタノールの混合物を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3-(5-ブロモベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-1-ブロバノール 1.6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.9-3.4 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.62-3.90 (2H, br), 6.70-7.80 (8H, m)

d) c 項で得た 3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-1-ブロバノール 1.6 g をジクロロメタン 4.0 ml に溶解し、氷冷攪拌下トリエチルアミン 6.3 ml 及びメタンスルホニルクロリド 4 ml を加え 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを加え、水洗後乾燥した。溶媒を留去し、残留物をクロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、メタンスルホン酸 3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル) プロビルエステル 1.8.5 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.78 (3H, s), 3.9-4.5 (3H, m), 3.70 (3H, s), 4.3 (2H, m), 6.70-7.80 (8H, m)

e) 90°Cにてシアン化ナトリウムをジメチルスルホキシド 3.0 ml に溶解し、d 項で得たメタンスルホン酸 3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル) プロビルエステル 1.8.5 g をゆっくり加えて 80°Cで 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステルとトルエンの混合物を加え水洗、乾燥後溶媒を留去した。析出した結晶をエタノールで洗浄し、乾燥することにより 5 g、またこの洗液を濃縮し、クロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 2 g の 3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル) ブチロニトリルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.5-2.7 (2H, br), 3.2-3.4 (3H, br), 3.76 (3H, s), 6.70-7.80 (8H, m)

MS m/z: 386, 388

f) e 項で得た 3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル) ブチロニトリル 7 g をエタノール 8.0 ml に懸濁し、濃硫酸 5 ml、水数滴を加えて 7 日間加熱還流した。溶媒を留去後クロロホルム及び水を加え、有機層を乾燥後溶媒留去した。残留物をクロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル) 酢酸 エチルエステル 6.3 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t), 2.65 (2H, dd), 3.10-3.80 (3H, m), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, q), 6.70-6.95 (3H, m), 7.10 (2H, d), 7.20-7.40 (1H), 7.55 (1H, d), 7.72 (1H, d)

FAB MS (m/z): 433, 435

g) f 項で得た 4-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル) 酢酸 エチルエステル 6.0 g の N-メチル-2-ピロリドン 5.0 ml 溶液にシアン化第一銅 1.6 g 及び触媒量の硫酸銅

を加え、浴温 190-200°Cでアルゴン気流下加熱攪拌した。酢酸 エチルエステルとトルエンを加え、水洗した。乾燥後溶媒を留去し、残留物をクロロホルムとアセトンの混合物を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル) 酢酸 エチルエステル 4.5 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (3H, t), 2.70 (2H, dd), 3.16-3.70 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.02 (2H, q), 6.85 (2H, d), 6.98 (1H, s), 7.18 (2H, d), 7.5 (1H, dd), 7.8 (1H, d), 7.96 (1H, d)

h) g 項で得た 4-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル) 酢酸 エチルエステル 4.5 g のジクロロメタン 2.0 ml 溶液に -70°Cで三臭化ホウ素 3.4 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に氷を加えジクロロメタン層を分取、乾燥後溶媒を留去した。残留物をテトラヒドロフラン 5.0 ml に溶解し、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニルボニル-3-ヒドロキシピロリジン 1.9 g、トリフェニルホスフィン 3.2 g 及びアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 2.3 g を氷冷攪拌アルゴン気流下に加え、室温で 1.8 時間攪拌した。溶媒を留去後残留物を n-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 4 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.95-2.20 (2H, m), 2.65 (2H, d), 3.15-3.70 (7H, m), 4.78-5.00 (1H, m), 6.80 (2H, d), 6.98 (1H, s), 7.17 (2H, d), 7.5 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.98 (1H, d)

【0113】参考例 77

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジニル]チオ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル

a) 4-メルカプトフェニル酢酸 エチルエステル 2.0.2 g をテトラヒドロフラン 4.50 ml に溶解し、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン 2.1.0 g、トリフェニルホスフィン 2.9.4 g 及びアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 1.9.5 g を氷冷攪拌下に加え、室温で 1.8 時間攪拌した。溶媒を留去後残留物を n-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し 2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジニル]チオ]フェニル]酢酸 エチルエステル 7.0 g を

得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 25 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 1. 45 (9H, s), 1. 7-2. 4 (2H, m), 3. 2-4. 4 (5H, m), 3. 58 (2H, s), 4. 15 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 7. 0-7. 6 (4H, m)

b) a項で得た2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル酢酸エチルエステル4. 0 g、をN, N-ジメチルホルムアミド21m1に溶かし、炭酸ジエチルエステル4. 02m1を加え、浴温を130°Cに保ち、攪拌下水素化ナトリウム530mg (60%)を加え10分攪拌した。更に水素化ナトリウム106mg加え10分攪拌した。反応液を冰水に注ぎ希塩酸で中和後、酢酸エチルエステルで抽出した。乾燥後溶媒を留去し残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル-2-エトキシカルボニル酢酸エチルエステル1. 74gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 27 (6H, t, J = 7. 2 Hz), 1. 46 (9H, s), 1. 4-2. 4 (2H, m), 3. 0-4. 0 (5H, m), 4. 22 (4H, q, J = 7. 2 Hz), 4. 58 (1H, s), 7. 2-7. 5 (4H, m)

c) b項で得た2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル-2-エトキシカルボニル酢酸エチルエステル1. 7 gをテトラヒドロフラン20m1とN, N-ジメチルホルムアミド1m1の混合液に溶解し、水素化ナトリウム(60%)155mgを加え20分間攪拌した。この反応液中へ2-ブロモメチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボニトリル980mgを加え24時間攪拌した。反応物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルエステルにて抽出し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の標題化合物2. 05gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 23 (6H, t, J = 7. 2 Hz), 1. 46 (9H, s), 1. 50-2. 50 (2H, m), 3. 2-4. 4 (5H, m), 3. 89 (2H, s), 4. 25 (4H, q, J = 7. 2 Hz), 7. 28 (4H, s), 7. 44 (1H, d d, J = 8. 4 and 1. 5 Hz), 7. 78 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 91 (1H, d d)

【0114】参考例78

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオ

ン酸エチルエステル

(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド3. 0 g及び2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル-2-オキソ酢酸エチルエステル2. 55gをテトラヒドロフラン50m1とエタノール50m1の混液に溶解し、室温にて攪拌下1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン1. 07gを加え1時間室温で攪拌した。

10 溶媒を留去し、残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)アクリル酸エチルエステルを得た。これをテトラヒドロフラン50m1とエタノール50m1の混液に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(50%湿潤型)5. 0 gを加え常圧接触還元に付した。触媒をろ去後溶媒を留去し、残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性のある油状の標題化合物2. 2 gを得た

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 17 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 47 (9H, s), 1. 90-2. 20 (2H, m), 3. 10-3. 95 (7H, m), 4. 10 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 4. 84 (1H, br), 6. 81 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 20 (1H, s), 7. 25 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 44 (1H, dd, J = 9. 0 and 1. 6 Hz), 7. 81 (1H, dd, J = 9. 0 and 1. 6 Hz), 7. 94 (1H, s)

30 参考例78と同様の方法により参考例79~85の化合物を合成した。

【0115】参考例79

2-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)エトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸エチルエステル

40 (粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 25 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 45 (18H, s), 2. 90-4. 50 (8H, m), 6. 80-7. 35 (5H), 7. 45 (1H, dd, J = 8. 3 and 1. 3 Hz), 7. 80 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 93 (1H)

【0116】参考例80

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピ

オノ酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 17 (3H, t), 1. 47 (9H, s), 2. 00 (4H, br), 3. 40 (2H, br), 3. 60-4. 30 (6H), 6. 90 (2H, d, J=10Hz), 7. 25 (2H, d, J=10Hz), 7. 00-8. 00 (4H, m)

【0117】参考例81

2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル
(固体)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 10 (3H, t, J=6. 0Hz), 1. 50 (9H, s), 1. 70-2. 00 (4H, m), 3. 20-4. 00 (4H, m), 4. 15 (2H, q), 4. 30-4. 60 (1H, br), 6. 80-8. 10 (8H)

【0118】参考例82

2-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 16 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 45 (9H, s), 3. 05-4. 40 (9H), 5. 12 (1H, br), 6. 84 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 01 (1H, s), 7. 25 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 41 (1H, dd, J=8. 3 and 1. 2Hz), 7. 77 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 89 (1H, s)

【0119】参考例83

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 17 (3H, t), 1. 42 (9H, s), 1. 80-2. 25 (2H, m), 2. 30-2. 60 (2H, m), 3. 20 (1H, dd), 3. 37 (1H, dd), 3. 50-3. 82 (1H, dd), 3. 82-4. 50 (4H, m), 4. 80-5. 10 (1H, m), 6. 75-8. 10 (8H, m)

【0120】参考例84

2-[4-[(2R, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン*

* -2-イル)プロピオン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 15-1. 50 (6H, m), 1. 50 (9H, s), 1. 80-2. 60 (2H, m), 3. 00-4. 50 (8H, m), 4. 80-5. 10 (1H, m), 6. 80-8. 20 (8H, m)

【0121】参考例85

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 17 (3H, t), 1. 46 (9H, s), 2. 10 (2H, m), 3. 60 (6H, m), 3. 83 (1H, m), 4. 10 (2H, q), 4. 85 (1H, br), 6. 86 (2H, d), 7. 04 (1H, s), 7. 25 (2H), 7. 55 (1H, dd), 7. 65 (1H, d), 8. 04 (1H)

【0122】参考例86

(+)-2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル及び(-)-2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル5. 0gを光学異性体分離用カラムにより(+)体と(-)体の分離を行い、(+)体の標題化合物2. 5gと(-)体の標題化合物1. 7gを得た。

(-)体

mp 102-104°C

[α]_D²⁴=-142. 00° (c=1. 000, EtOH)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 13-1. 22 (3H, m), 1. 47 (9H, s), 1. 80-2. 10 (4H, m), 3. 25-3. 50 (4H, m), 3. 64-3. 75 (1H, m), 3. 70-3. 90 (1H, br), 3. 90 (1H, br), 4. 05-4. 20 (4H, m), 6. 88 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 02 (1H, s), 7. 23 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 45 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 80 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 94 (1H, s)

)

溶媒: n-ヘキサン: iso-ブロバノール=70:30

流速: 4 ml/min

保持時間: 20-23分

(+) 体

mp 111-112°C

[α]_D²⁴ = +55.19° (c = 1.000, EtO

H)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13-1.22 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.80-2.10 (10H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3. *

* 6.4-3.75 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, br), 3.90 (1H, br), 4.05-4.20 (4H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.02 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.92 (1H, s)

HPLC カラム: アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRAL PAK AD 20φ×250mm ダイセル化学工業)

溶媒: n-ヘキサン: iso-ブロバノール=70:30

流速: 4 ml/min

保持時間: 23-27分

【0123】参考例87

(-)-2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-[(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステルと (+)-2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-[(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル

(-) 体

[α]_D²⁴ = +100.78° (c = 1.024, CHCl₃)¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J *

* = 6.9Hz), 1.47 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-3.90 (1H, br), 4.0-4.1 (2H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.23 (2H, d), 7.40-7.45 (1H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.77 (2H, d), 7.85 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.12 (1H, s)

HPLC カラム: アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRAL PAK AD 4.6φ×250mm ダイセル化学工業)

溶媒: n-ヘキサン: iso-ブロバノール=90:10

流速: 1 ml/min

保持時間: 26.9分

(+) 体

[α]_D²⁴ = +95.84° (c = 1.010, CHCl₃)¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.65-1.70 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m)

★ H, m), 3.85-3.90 (1H, br), 4.0-4.1 (2H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.40-7.45 (1H, m, Ar-H), 7.52-7.57 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.11 (1H, s)

HPLC カラム: アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRAL PAK AD 4.6φ×250mm ダイセル化学工業)

溶媒: n-ヘキサン: iso-ブロバノール=90:10

流速: 1 ml/min

保持時間: 31分

【0124】参考例88

50 (+)-2-[4-[(2S)-1-tert-ブト

キシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] -3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステル
2-[4-[((2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステル 5.4. 0 g を乾燥エタノール 4.00 ml に熱時溶解し、乾燥n-ヘキサン 8.00 ml を加えた。この混合物に水素化ナトリウム (6.0%) 1.00 mg、及び (+)-2-[4-[((2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステルの種晶を加え室温で4時間攪拌した。この攪拌溶液中へさらに水素化ナトリウム (6.0%) 1.00 mg を加えて、室温で18時間攪拌し、析出した結晶をろ取した。この結晶を2.2倍量 (w/v) のエタノールとn-ヘキサンの混合物 (3.0:7.0 w/v) より3回再結晶し、99.5%以上のジアステレオマー純度の標題化合物 37.0 g を得た。参考例8.8と同様の方法により、参考例8.9の化合物を得た。

【0125】参考例8.9

(+)-2-[4-[((3S)-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル) プロピオン酸 エチルエステル

【0126】参考例9.0

2-[4-[((2R)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル
2-[4-[((2R)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル 4.1 g をテトラヒドロフラン 1.00 ml に溶解し、この溶液に室温で6.0%水素化ナトリウム 0.38 g を加え30分攪拌した。ついでこの反応液中に室温攪拌下2-ブロモメチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボニトリル 2.1 g のテトラヒドロフラン 1.0 ml 溶液を滴下した。反応液を濃縮乾固し、得られた残留物をトルエンとクロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の標題化合物 4.34 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (6H), 1.46 (9H, s), 2.0 (4H, br), 3.40 (2H, br), 3.88 (3H), 4.22 (6H), 6.90 (3H), 7.20 (2H, d), 7.50 (1H), 7.78 (1H, d), 7.93 (1H, d)

参考例9.0と同様の方法により参考例9.1~9.3の化合

物を合成した。

【0127】参考例9.1

3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-[4-[((2-イミダゾリジン-2-イル) メトキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, t), 3.63 (4H, s), 3.89 (2H, s), 4.24 (4H), 4.69 (2H, s), 6.86 (3H), 7.27 (2H), 7.42 (1H), 7.76 (1H), 7.88 (1H)

【0128】参考例9.2

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, t), 1.46 (9H, s), 2.09 (2H, br), 3.56 (4H, br), 4.12 (2H), 4.26 (4H, q), 4.84 (1H, br), 6.82 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.10 (1H, d)

【0129】参考例9.3

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, t), 1.46 (9H, s), 2.09 (2H, br), 3.56 (4H, br), 4.13 (2H), 4.28 (4H, q), 4.85 (1H, br), 6.82 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.63 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.25 (1H, d)

【0130】参考例9.4

3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-(エトキシカルボニルイミノ) ヘキサヒドロピリミジン-5-イル] オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル

2-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) エトキシ] フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステル

1.0 g をアニソール 2 ml に溶解し、氷冷攪拌下トリフルオロ酢酸 1.0 ml を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を水に溶解してn-ヘキサンで洗った。水層を濃アンモニア水でpH9~10としクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後濃縮乾固し

た。残留物を無水エタノール20m1に溶解し、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティ・パーキンIの方法(JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PARKINI 1973, 2644~2646ページ)により合成したエチルN-(エトキシ(メチルチオ)メチレン)カルバメート300mgを加え20時間攪拌し析出した標題化合物560mgを得た。

mp 179~182°C

IR (KBr) : 2230, 1725, 1638, 1512, 1337 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.10~4.30 (11H, m), 4.50~4.80 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.75 Hz), 7.03 (1H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.75 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.31 and 1.75 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.31 Hz), 7.95 (1H, d), 8.70~9.50 (2H, br)

【0131】参考例95

3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[[2-(イミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル]オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

a) チオシアン酸カリウム2.9gを乾燥アセトン150m1に溶解し、氷冷攪拌下、アセトン20m1に溶解したp-ニトロベンジルクロロホルムエート6.8gを滴下した。氷冷下2時間攪拌し、メタノール1.15gを加え室温で20時間攪拌した。析出晶をろ取、クロロホルムで洗浄し、粉末のp-ニトロベンジルメトキシ(チオカルバモイル)カルバメート2.88gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.03 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.80 (2H, d, J = 9.0 Hz)

b) a項で得たp-ニトロベンジルメトキシ(チオカルバモイル)カルバメート3.5g及び無水炭酸カリウム1.79gを水40m1とジオキサン40m1の混液に溶解し、ジメチル硫酸1.72gをゆっくり滴下し、室温で30分攪拌した。更に、無水炭酸カリウム300mgを反応液に加え、ジメチル硫酸300mgを滴下した。反応液を酢酸エチルエステルで希釀し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮して析出した結晶をろ取、n-ペンタンで良く洗いp-ニトロベンジルN-(メトキシ(メチルチオ)メチレン)カルバメート3.23gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.40 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.56 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.22 (2H, d, J = 9.0 Hz)

c) 2-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)エトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸エチルエステル2.0gをアニソール10m1に溶解し、氷冷攪拌下トリフルオロ酢酸30m1を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を水に溶解してn-ヘキサンで洗った。水層を濃アンモニア水でpH10としクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後濃縮乾固した。残留物をテトラヒドロフラン50m1に溶解し、b項で得たp-ニトロベンジルN-(メトキシ(メチルチオ)メチレン)カルバメート921mgを加え18時間攪拌して、溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性のある油状物の3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[[2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルイミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル]オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル1.5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.00~4.30 (1H, m), 4.40~4.70 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (1H, s), 7.10~7.56 (5H, m), 7.81 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.94 (1H, s), 8.10 (2H, d, J = 8.75 Hz), 8.70~9.40 (2H, br)

d) c項で得た3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[[2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルイミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル]オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル1.5gをエタノール100m1に溶解し、塩化アンモニウム0.5g及び10%パラジウム炭素触媒0.5g(50%湿潤型)を加え、2時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、溶媒を留去後、残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物1.0gを得た。

40 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.00~3.90 (7H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.50~4.80 (1H, br), 6.87 (2H, d, J = 8.75 Hz), 7.01 (1H, s), 7.06~7.36 (5H), 7.44 (1H, dd, J = 7.0 and 1.3 Hz), 7.81 (1H, s), 8.07 (2H, s)

【0132】参考例96

3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-[(1-ビロリン-2-イル)アミノ]

エトキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル
塩酸塩
2-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエトキシ) フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステル1.3 gをエタノール50m1に溶解し攪拌した中へ、13% (w/v) の塩酸を含有するエタノール25m1を加え、50°Cで30分攪拌した。溶媒を留去して得た残留物をエタノール50m1に溶解し攪拌した中に、2-エトキシ-1-ピロリン78.2mgを加え、1.5時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取することにより標題化合物1.1gを得た。

mp 212-215°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (1.5H, t, J=7.0Hz), 1.16 (1.5H, t, J=7.0Hz), 2.16 (2H, t, J=7.5Hz), 2.87 (2H, t, J=8.0Hz), 3.20-4.40 (9H), 6.87 (2H, d, J=8.3Hz), 7.13 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.3 and 1.3Hz), 7.92 (1H, d, J=8.3Hz), 8.04 (1H, s), 10.04 (1H, br), 10.40 (1H, br)

【0133】参考例97

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(5-シアノ-2-インドリル) プロピオン酸メチルエステル

(5-シアノ-2-インドリル) メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド5.0g及び2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル3.6gをテトラヒドロフラン50m1とメタノール50m1の混液に溶解し、室温にて攪拌下1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.07gを加え2時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタンとアセトンの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(5-シアノ-2-インドリル) アクリル酸 メチルエステルを得た。これをテトラヒドロフラン50m1とメタノール50m1の混液に溶解し、酸化バラジウム・1水和物・硫酸バリウム5.0gを加え常圧接触還元に付した。触媒をろ去後溶媒を留去し、残留物をジクロロメタンとアセトンの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性のある油状の標題化合物3.5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s),

2.00-2.20 (2H, m), 2.95-4.22 (7H, m), 4.75-4.90 (1H, br), 6.23 (1H, d), 6.80 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.20-7.40 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.80 (1H, br)

参考例97と同様の方法により参考例98~106の化合物を合成した。

【0134】参考例98

10 2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(5-シアノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t), 1.45 (9H, s), 3.05 (1H, dd), 3.62 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 6.30 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.30-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s)

20 【0135】参考例99

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(1-isooブチル-5-シアノ-2-インドリル) プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.9 (6H, t), 1.46 (9H, s), 2.00-2.30 (3H, m), 2.95-4.20 (9H, m), 3.65 (3H, s), 4.75-5.00 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.83 (2H, d), 7.20-7.50 (4H, m), 7.82 (1H, s)

【0136】参考例100

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル) プロピオン酸メチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.00-2.25 (2H, br), 3.13 (1H, dd), 3.37-3.75 (3H, m), 3.97 (1H, dd), 4.70-4.90 (1H, br), 6.37 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.10-7.70 (5H, m), 9.25 (1H)

【0137】参考例101

2-[4-[((3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル) プロピオン酸エチルエステル
(粘性油状物)

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t),

1. 48 (9H, s), 2. 10 (2H, br), 3. 16-4. 00 (3H, m), 3. 55 (4H), 4. 10 (2H, q), 4. 85 (1H, br), 6. 32 (1H, s), 6. 80 (2H, d), 7. 10-7. 70 (5H, m)

【0138】参考例102

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1-メチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 45 (9H, s), 2. 00-2. 25 (2H, br), 3. 13 (1H, dd), 3. 60 (3H, s), 3. 62 (3H, s), 3. 90-4. 10 (1H, dd), 4. 75-4. 90 (1H, br), 6. 30 (1H, s), 6. 80 (2H, d), 7. 10-7. 70 (5H, m), 9. 25 (1H)

【0139】参考例103

2-[4-[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 34 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 00-2. 30 (2H, m), 2. 90-3. 30 (3H, m), 3. 40-3. 80 (4H, m), 3. 66 (3H, s), 4. 15 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 70-5. 00 (1H, br), 6. 30 (1H, s), 6. 84 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 27 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 26 (1H, d, J=7. 0 Hz), 7. 54 (1H, d, J=7. 0 Hz)

【0140】参考例104

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 32 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 48 (9H, s), 2. 00-2. 30 (2H, m), 2. 90-3. 30 (3H, m), 3. 40-3. 80 (4H, m), 3. 64 (3H, s), 4. 15 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 70-5. 00 (1H, br), 6. 30 (1H, s), 6. 84 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 26 (1H, d, J=7. 0 Hz), 7. 54 (1H, d, J=7. 0 Hz)

【0141】参考例105

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-[1-(2-クロロエチル)-6-シアノ-2-インドリル]プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 47 (9H, s), 2. 00-2. 30 (2H, m), 3. 00-4. 20 (9H, m), 3. 66 (3H, s), 4. 20-4. 60 (2H, m), 4. 80-5. 00 (1H, m), 6. 37 (1H, s), 6. 84 (2H, d), 7. 20-7. 80 (5H, m)

【0142】参考例106

2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 34 (3H, t), 1. 60-2. 00 (4H, m), 3. 10 (1H, d), 3. 30-3. 40 (2H, m), 3. 57 (1H, dd), 3. 62-3. 75 (2H, m), 3. 90-4. 30 (3H, m), 4. 35 (1H, m), 6. 30 (1H, s), 6. 90 (2H, d), 7. 30 (3H, m), 7. 54 (1H, d), 7. 58 (1H, s)

【0143】参考例107

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-1-メチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸メチルエステル 3. 0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 m l に溶解し氷冷下攪拌した中に、60%水素化ナトリウム 270 mg を加え 10 分攪拌した。ついでこの反応液にヨウ化メチル 0. 4 m l を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物で希釈し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を、ジクロロメタンとアセトンの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状物の標題化合物 2. 0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 45 (9H, s), 2. 00-2. 22 (2H, m), 3. 05 (1H, d), 3. 35-3. 80 (5H, m), 3. 63 (3H, s), 4. 00 (1H, dd), 4. 75-5. 00 (1H, br), 6. 25 (1H, d), 6. 85 (2H, d), 7. 20-7. 50 (2H, m), 7. 90 (1H, s)

【0144】参考例108

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル

(6-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウム p-トルエンスルホン酸塩9.0gをテトラヒドロフラン150mLに懸濁し、60%水素化ナトリウム600mgをゆっくり加えた。この反応液を20分間加熱還流した後室温まで冷却し、2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル4.16gのテトラヒドロフラン10mL溶液を加えた。この反応液を10分間攪拌し、更に2時間加熱還流した。室温まで冷却し、反応物を酢酸 エチルエステルに溶解し、水、ついで飽和食塩水にて洗浄して有機層を乾燥した。溶媒留去して得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状の2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アクリル酸 エチルエステルをE体とZ体の混合物として3.90gを得た。このE体とZ体の混合物2.58gをエタノール40mLに溶解し、酸化バラジウム・1水和物・硫酸バリウム650mgを加えて5時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して得られる残留物を、n-ヘキサンと酢酸 エチルエステルを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状物の標題化合物1.69gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.45 (9H, s), 1.50-3.90 (16H, m), 4.10 (2H, q), 4.82 (1H, m), 6.81 (2H, q, J = 9.0Hz), 7.00-7.40 (5H, m)

【0145】参考例109

2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)プロピオン酸 エチルエステル

a) 3,4-ジアミノベンゾニトリル3.42g及びエチル クロロアセトイミデート 塩酸塩4.06gをエタノール100mLに溶解し、3時間加熱還流した。冷後溶媒を留去し、残留物を酢酸 エチルエステルに溶解して水洗し、乾燥した。溶媒を留去して析出する結晶をろ取、2-クロロメチル-5-ベンズイミダゾールカルボニトリル2.7gを得た。

mp 144-146°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.83 (2H, s),

7.48 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.95 (1H, s)

b) a項で得た2-クロロメチル-5-ベンズイミダゾールカルボニトリル1.0g及びトリフェニルホスフィン2.19gを30mL 1,2-ジクロロエタンに溶解し、140°Cで1時間加熱した。冷後溶媒を留去し、得られた残留物と2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル2.03gをテトラヒドロフラン20mLとエタノール20mLの混合物に溶解し攪拌した中に、室温で1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.1gを加え72時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)アクリル酸 エチルエステルをE体とZ体の混合物として1.5g

20 得た。このE体とZ体の混合物をテトラヒドロフラン50mLとエタノール50mLの混合物に溶解し、酸化バラジウム・1水和物・硫酸バリウム1.5gを加え、常圧接触還元に付した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、得られた残留物を、クロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性油状の標題化合物320mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.48 (9H, s), 1.90-2.30 (2H, br), 3.05-3.90 (6H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.00-4.30 (1H), 4.70-4.95 (1H, br), 6.79 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.35-8.10 (3H, m)

FD MS (m/z) : 504 (M⁺), 505 (M⁺+1)

【0146】参考例110

(+)-2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸 ((2S)-1-p-トルエンスルホニル-2-ピロリジニル)メチルエステル及び(-)-2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸 ((2S)-1-p-トルエンスルホニル-2-ピロリジニル)メチルエステル

a) 2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸 メ

チルエステル 2.2 g のメタノール 100 ml 溶液に水酸化ナトリウム 3 g を水 10 ml にとかした溶液を加え 24 時間室温で攪拌した。溶媒を留去後クエン酸にて pH 4 ~ 5 とし、酢酸 エチルエステルで抽出した。乾燥後溶媒を留去して 2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - シアノ - 2 - インドリル) プロピオニ酸 2.0 g を得た。

IR (KBr) : 3352, 2218, 1710, 1677 cm⁻¹

b) a 項で得た 2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - シアノ - 2 - インドリル) プロピオニ酸 2.0 g、((2S) - 1 - p - トルエンスルホニル - 2 - ピロリジニル) メタノール 11.9 g をジオキサン 300 ml に溶解し、氷冷攪拌下触媒量の 4 - ジメチルアミノビリジンと 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド 9 g を加え 24 時間室温で攪拌した。析出物をろ去後、溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し、クロロホルムとアセトンの混合物で溶出することにより (+) - 2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - シアノ - 2 - インドリル) プロピオニ酸 ((2S) - 1 - p - トルエンスルホニル - 2 - ピロリジニル) メチルエステル 10.5 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 - 1.80 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.00 - 2.30 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.00 - 4.40 (12H, m), 4.75 - 5.00 (1H, m), 6.30 (1H, s), 6.82 (2H, d), 7.10 - 7.90 (9H, m), 9.00 (1H, s)

更に同じ溶媒で溶出することにより、(-) - 2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - シアノ - 2 - インドリル) プロピオニ酸 ((2S) - 1 - p - トルエンスルホニル - 2 - ピロリジニル) メチルエステル 9.5 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10 - 2.00 (4H, m), 1.44 (9H, s), 2.00 - 2.25 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.95 - 4.10 (10H, m), 4.20 (2H, d), 4.70 - 4.90 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.10 - 7.80 (9H, m), 9.20 (1H, s)

【0147】参考例 111

2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - シアノ - 1 - エトキシカルボニルメチル - 2 - イ

ンドリル) プロピオニ酸 メチルエステル
2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - シアノ - 2 - インドリル) プロピオニ酸メチルエステル 3.0 g を N, N - ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、氷冷攪拌下 6.0% 水素化ナトリウム 2.80 mg を加え 20 分間同温で攪拌した。この反応液にプロモ酢酸 エチルエステル 0.7 ml を加え、1 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物で抽出し、水洗後乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をジクロロメタンとアセトンの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状の標題化合物 3.2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t), 1.46 (9H, s), 3.02 (1H, dd), 3.30 - 3.70 (5H, m), 3.66 (3H, s), 4.00 (1H, dd), 4.20 (2H, q), 4.80 (2H, s), 4.78 - 4.90 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.20 - 7.70 (5H, m)

【0148】参考例 112

2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - シアノ - 2 - インドリル) プロパンオール

2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - シアノ - 2 - インドリル) プロピオニ酸メチルエステルを 2.7 g テトラヒドロフラン 30 ml に溶解

し、水素化ホウ素ナトリウム 6.60 mg を加えた。この溶液を氷冷攪拌し、メタノール 12 ml を滴下して室温で 3 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をジクロロメタンとメタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の標題化合物 2.2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.95 - 2.25 (2H, m), 2.48 (1H, t), 3.00 - 3.22 (2H, m), 3.40 - 3.69 (6H, m), 3.70 - 3.90 (1H, m), 4.70 - 4.90 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.00 - 7.65 (5H, m), 9.20 (1H, s)

【0149】参考例 113

2 - [2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - 6 - シアノ - 1 - インド

ール酢酸 エチルエステル
2 - [4 - [((3S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 -

50

(6-シアノ-2-インドリル) プロパンオール 2.0 g をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、氷冷攪拌下 60% 水素化ナトリウム 280 mg を加え 20 分間同温で攪拌した。この反応液にプロモ酢酸エチルエステル 0.5 ml を加え、1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物で抽出し、水洗後乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をジクロロメタンとアセトンの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状の標題化合物 1.5 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t), 1.45 (9H, s), 1.90-2.20 (2H, s), 4.20 (2H, q), 4.50-4.90 (3H), 6.20 (1H, s), 6.78 (2H, d)

【0150】参考例 114

2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-6-インドールカルボニトリルエチル] -6-インドールカルボニトリル

a) p-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.31 g、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン 1.87 g 及びトリフェニルホスフィン 2.88 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、室温攪拌下アゾジカルボン酸 ジエチルエステル 1.91 g を加え 4.5 分間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をベンゼンと酢酸 エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の 4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]ベンズアルデヒド 2.9 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.84 (2H, d, J=9.0 Hz), 9.89 (1H, s)

b) a 項で得た 4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]ベンズアルデヒド 0.93 g と (6-シアノ-2-インドリル) メチルトリフェニルホスホニウム プロミド 1.6 g をメタノール 20 ml とテトラヒドロフラン 20 ml の混合液に溶解し、氷冷攪拌下 1,8-ジアザビシクロ

[5.4.0]-7-ウンデセン 490 mg を加え 3 時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムとメタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E 体と Z 体の混合物として 2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]ビニル]-6-インドールカルボニトリル 700 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 1.90-2.23 (2H, m), 3.30-3.70

(4H, m), 4.75-4.95 (1H, m), 8.65 (1H, br)

c) b 項で得た 2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]ビニル]-6-インドールカルボニトリル 700 mg をメタノール 20 ml とテトラヒドロフラン 40 ml の混合物に溶解し、酸化パラジウム・1 水和物・硫酸バリウム 70 mg を加え、3 時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して得られる残留物をクロロホルムとメタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状物の標題化合物 650 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 1.95-2.20 (H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 6.30 (1H, s), 6.75 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.10-7.65 (3H, m), 9.46 (1H, br)

【0151】参考例 115

2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-6-インドールカルボニトリルエチル] -6-シアノ-1-インドール酢酸エチルエステル

2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エチル]-6-インドールカルボニトリル 2.4 g を N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、氷冷攪拌下 60% 水素化ナトリウム 300 mg を加え室温に昇温して 20 分間攪拌した。氷冷攪拌下、プロモ酢酸エチルエステル 0.76 ml を加え、1 時間攪拌した。

30 塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンと酢酸 エチルエステルの混合物で抽出し、有機層を水洗後乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物を、ジクロロメタンとアセトンの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状物の標題化合物 2.3 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (3H, t), 2.00-2.20 (2H, m), 2.95 (4H, s), 3.30-3.60 (4H, m), 4.18 (2H, q), 4.70 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.75 (2H, d), 7.00-7.60 (5H, m)

【0152】参考例 116

2-[4-[((1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]メチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

a) ジエチレングリコール 30 ml に水酸化カリウム 5.07 g を加え室温にて攪拌した中に 80% ヒドラジン・2 水和物 5.5 g 及び 5-ブロモ-2-(4-メトキシベンゾイル)ベンゾフラン 5.0 g を加え加熱還流した。冷後反応液を pH 4~5 としてベンゼンにて抽出、

乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をn-ヘキサンとiso-ブロバノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-ブロモ-2-(4-メトキシベンジル)ベンゾフラン3.95 gを褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.80 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.20-7.40 (4H, m), 7.57 (1H, m)

b) a項で得た5-ブロモ-2-(4-メトキシベンジル)ベンゾフラン3.95 g及びシアン化第一銅1.67 gをN-メチル-2-ピロリドン20m1に懸濁し、窒素気流下200~220°Cで加熱した。冷後、反応物をクロロホルムに溶解し、不溶物をろ去した。有機層を水洗後乾燥して濃縮乾固し、残渣をn-ヘキサンとiso-ブロビルエーテルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(4-メトキシベンジル)-5-ベンゾフランカルボニトリル3.10 gを得た。

mp 78-80°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22 (2H, d), 7.46 (2H), 7.78 (1H, s)

c) b項で得た2-(4-メトキシベンジル)-5-ベンゾフランカルボニトリル3.0 gをジクロロメタン30m1に溶解し、-50°Cに冷却し攪拌した中に三臭化ホウ素2.23 m1のジクロロメタン20m1溶液を滴下した。ゆっくり昇温し、室温で1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、希塩酸で洗浄後乾燥した。溶媒を留去し、析出する結晶をろ取して黄色プリズム晶の2-(4-ヒドロキシベンジル)-5-ベンゾフランカルボニトリル2.48 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.02 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.77 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.10 (2H, d), 7.48 (2H), 7.81 (1H, s)

d) c項で得た2-(4-ヒドロキシベンジル)-5-ベンゾフランカルボニトリル1.50 g、トリフェニルホスフィン2.37 g及び1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシペリジン1.21 gをテトラヒドロフラン50m1に溶解し、室温にて攪拌下アゾカルボン酸ジエチルエステル1.57 gを加えて40時間攪拌した。溶媒留去後得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色針状晶の標題化合物1.30 gを得た。

mp 144-146°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.60-2.00 (4H, m), 3.20-3.90

(4H, m), 4.05 (2H, s), 4.44 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.47 (2H), 7.79 (1H, s)

【0153】参考例117

3-[3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロビル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

a) (5-シアノ-3-ベンゾフランカルボニトリル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド2.14 gと4-メトキシフェニルアセトアルデヒド0.7 gをテトラヒドロフラン100m1とエタノール100m1の混合物に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン0.71 gを加え24時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をトルエンを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として3-[3-(4-メトキシフェニル)アリル]-5-ベンゾフランカルボニトリル0.86 gを黄色油状物として得た。得られたE体とZ体の混合物

20 をエタノール100m1に溶解し、5%パラジウム炭素触媒370mgを加えて常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して3-[3-(4-メトキシフェニル)プロビル]-5-ベンゾフランカルボニトリル0.6 gを得た。ここに得られたメトキシ体をジクロロメタン20m1に溶解し、攪拌下-40°Cで三臭化ホウ素0.4m1のジクロロメタン10m1溶液を滴下した。室温まで昇温し、2時間攪拌し、反応液を冷希塩酸水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を留去して得られた残留物をトルエンを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロビル]-5-ベンゾフランカルボニトリル2.80 mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.0 (2H, m), 2.64 (4H, m), 6.80 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.52 (3H, m), 7.79 (1H)

b) a項で得た3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロビル]-5-ベンゾフランカルボニトリル2.80 mg、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-

40 ヒドロキシピロリジン2.80 mg及びトリフェニルホスフィン4.00 mgをテトラヒドロフラン20m1に溶解し、室温攪拌下にアゾカルボン酸ジエチルエステル2.65 mgを加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物の標題化合物4.00 mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 2.05 (4H, m), 2.66 (4H, m), 3.60 (4H, br), 4.85 (1H, br), 6.85

(2 H, d), 7. 05 (2 H, d), 7. 53 (3 H, m), 7. 83 (1 H)

【0154】参考例118

4- [((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] -3-メトキシベンズアルデヒド

バニリン3. 04 g、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン3. 74 g及びトリフェニルホスフィン5. 24 gをテトラヒドロフラン5. 0 m1に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチルエステル4. 00 gを加え室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を、エタノールとクロロホルムの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物5. 0 gを油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 47 (9 H, s), 2. 00-2. 40 (2 H, m), 3. 50-3. 80 (4 H, m), 3. 90 (3 H, s), 5. 02 (1 H, br), 6. 80-7. 60 (3 H, m), 9. 86 (1 H, s)

参考例118と同様にして参考例119の化合物を合成了。

【0155】参考例119

4- [[4-(N-アセチル)アミノメチルシクロヘキシリ] メトキシ] ベンズアルデヒド

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0. 80-2. 10 (10 H, m), 3. 13 (2 H, dd, J=6. 1 and 6. 1 Hz), 3. 84 (2 H, d, J=6. 1 Hz), 5. 56 (1 H, br), 6. 97 (2 H, d, J=8. 7 Hz), 7. 82 (2 H, d, J=8. 7 Hz), 9. 88 (1 H, s)

【0156】参考例120

3-アセチルオキシ-4- [((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル) オキシ] ベンズアルデヒド

a) 4- [((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] -3-メトキシベンズアルデヒド5. 5 gをジクロロメタン2. 0 m1に溶解し、蟻酸3. 0 m1を加え、室温で1時間、50°Cで1時間攪拌した。溶媒及び蟻酸を減圧下に留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン1. 00 m1に溶解し、アセチルクロリド2. 68 gを加え、氷冷攪拌下トリエチルアミン8. 63 gを滴下した。溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し水洗した。有機層を乾燥後溶媒を留去、得られた残渣をトルエンを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4- [((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル) オキシ] -3-メトキシベンズアルデヒド4. 3 gを飼状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 04 (5 H, m), 3. 50-4. 00 (4 H, m), 3. 90 (3 H,

s), 5. 10 (1 H, br), 6. 80-7. 60 (3 H, m), 9. 86 (1 H, s)

b) a項で得た4- [((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル) オキシ] -3-メトキシベンズアルデヒド4. 3 gをジクロロメタン4. 0 m1に溶解し、-70°Cに冷却攪拌下三臭化ホウ素12. 6 gを滴下した。反応液を0°Cまで昇温し、反応液を氷水に注加してクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥濃縮して、得られた残留物をクロロホルム-n-ヘキサンにより結晶化して4- [((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル) オキシ] -3-ヒドロキシベンズアルデヒド2. 0 gを得た。これ以上精製せず、次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃: DMSO-d₆=9:1) δ: 2. 00-2. 50 (5 H, m), 3. 50-4. 00 (4 H, m), 5. 32 (1 H, br), 6. 96 (1 H, d, J=8. 0 Hz), 7. 22-7. 58 (2 H, m), 9. 81 (1 H, s)

c) b項で得た4- [((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル) オキシ] -3-ヒドロキシベンズアルデヒド1. 1 gをピリジン5 m1に懸濁し、無水酢酸0. 86 gを加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に乾固し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しエタノールとクロロホルムの混合物で溶出して、油状物の標題化合物1. 30 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 06 (3 H, s), 2. 28 (3 H, s), 2. 00-2. 40 (2 H, m), 3. 40-3. 90 (4 H, m), 5. 60 (1 H, br), 6. 90-7. 90 (3 H, m), 9. 90 (1 H, s)

【0157】参考例121

4- [(1-トリチル-4-イミダゾリル) メトキシ] ベンズアルデヒド

p-ヒドロキシベンズアルデヒド1. 22 g及び4-クロロメチル-1-トリチルイミダゾール4. 08 gをN, N-ジメチルホルムアミド4. 0 m1に溶解し、無水炭酸カリウム1. 66 gを加え、室温で4. 0時間攪拌した。反応液を水とベンゼンで分配し、有機層を乾燥後濃縮乾固した。得られた残留物を、クロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、n-ヘキサンとベンゼンの混合物より結晶化して標題化合物2. 3 gを得た。

mp 181-182°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5. 09 (2 H, s), 6. 90 (1 H, d, J=1. 1 Hz), 7. 00-7. 40 (1. 7 H, m), 7. 47 (1 H, d, J=1. 1 Hz), 7. 81 (2 H, d, J=8. 8 Hz), 9. 88 (1 H, s)

【0158】参考例122

2- [2- [4- [((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル) オキシ] -3-ヒドロキシフェニル] エチ

ル] -5-ベンゾフランカルボニトリル

a) 3-アセチルオキシ-4-[((3S)-1-アセチル-3-ビロリジニル)オキシ]ベンズアルデヒド 1.3 g 及び (5-シアノ-2-ベンゾフラン)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 2.22 g をテトラヒドロフラン 10 ml とエタノール 10 ml の混合物に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 0.943 g を加え、2時間室温で攪拌した。さらに、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 1.88 g 及び水 3 ml を加え2時間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液で pH 4~5 とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をクロロホルムにて抽出し乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を、クロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、E 体と Z 体の混合物として、2-[2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ビロリジニル)オキシ]-3-ヒドロキシフェニル]ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル 1.8 g を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00-2.50 (5H, m), 3.40-4.00 (4H, m), 5.00 (1H, br), 6.30-7.90 (9H, m)

b) 上記 2-[2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ビロリジニル)オキシ]-3-ヒドロキシフェニル]ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル 1.8 g をテトラヒドロフラン 300 ml とエタノール 300 ml の混液に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム 340 mg を加え、5時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮、析出する結晶をろ取して無色の標題化合物 1.6 g を得た。

mp 191-193°C

IR (KBr) : 2224, 1644, 1512 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.09 (3H, s), 2.00-2.50 (2H, m), 3.04 (4H, s), 3.50-3.90 (4H, m), 4.96 (1H, br), 6.40 (1H, s), 6.50-6.90 (3H, m), 7.50 (2H, s), 7.80 (1H, s)

参考例 122 と同様の方法により参考例 123~124 の化合物を合成した。

【0159】参考例 123

2-[2-[4-[(4-(N-アセチル)アミノメチルシクロヘキシル)メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

mp 159-161°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.80-2.10 (10H, m), 1.99 (3H, s), 3.04 (4H, s), 3.19 (2H, dd, J=6.1 and 6.1 Hz), 3.63 (2H, d, J=6.1 Hz), 5.50 (1H, br), 6.40 (1H,

s), 6.79 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (2H, d, 7.79 (1H)

【0160】参考例 124

2-[2-[4-[(1-トリチル-4-イミダゾリル)メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

mp 165-167°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (4H, s), 4.97 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.90-7.70 (22H, m), 7.78 (1H, s)

【0161】参考例 125

2-[2-[4-[(1-イミダゾリル)メチル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

a) 4-ヒドロキシメチルベンズアルデヒド 9.11 mg、及び (5-シアノ-2-ベンゾフラン)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 2.0 g をテトラヒドロフラン 10 ml とエタノール 10 ml の混合物に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 8.45 mg を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E 体と Z 体の混合物として 2-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル 2.3 g を得た。ここに得た E 体と Z 体の混合物 2.3 g をテトラヒドロフラン 10 ml とエタノール 10 ml の混合物に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム 800 mg を加えて7時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、溶媒を留去後クロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、結晶の 2-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル 8.35 mg を得た。

mp 123-124°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60 (1H, s), 3.10 (4H, s), 4.67 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.52 (2H, s), 7.82 (1H, s)

b) a 項で得た 2-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル 8.35 mg を塩化チオニル 1.5 ml に溶解し、室温で1時間攪拌した。塩化チオニルを留去し得られた残留物、N-アセチルイミダゾール 5.50 mg 及びヨウ化ナトリウム 6.00 mg をアセトニトリル 3.0 ml に溶解し、3時間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色晶の標題化合物 8.00 mg を得た。

mp 72-73°C

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.08 (4H, s),

5. 09 (2H, s), 6. 40 (1H, s), 6. 89 (1H, s), 7. 00-7. 18 (5H, m), 7. 49 (2H, s), 7. 56 (1H, s), 7. 79 (1H, s)

【0162】参考例126

4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]安息香酸

a) 4-ホルミルベンゼンカルボン酸 メチルエステル 5. 17 g 及び (5-シアノ-2-ベンゾフラニル) メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 13. 97 g をテトラヒドロフラン 50 mL とメタノール 50 mL の混合物に溶解し、氷冷攪拌下 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 5. 02 g を加え、2 時間室温で攪拌した。析出した結晶をろ取することにより、E 体と Z 体の混合物として 4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)ビニル] 安息香酸 メチルエステルを得た。この結晶をテトラヒドロフラン 300 mL とエタノール 100 mL の混液に溶解し、酸化パラジウム・1 水和物・硫酸バリウム 2. 0 g を加え、2 時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮、得られた残留物をベンゼンを溶媒溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してプリズム晶の 4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル] 安息香酸 メチルエステル 8. 1 g を得た。

mp 114-115°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3. 13 (4H, s), 3. 90 (3H, s), 6. 31 (1H, s), 7. 26 (2H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 50 (2H, s), 7. 80 (1H, s), 7. 98 (2H, d, J = 8. 5 Hz)

b) a 項で得た 4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル] 安息香酸 メチルエステル 1. 5 g をテトラヒドロフラン 20 mL とエタノール 20 mL の混合物に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 11 mL を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を濃塩酸で pH 2 とし、析出する結晶をろ取、水洗、乾燥して標題化合物 1. 41 g を得た。

mp 234-235°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 13 (4H, s), 6. 70 (1H, s), 7. 44 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 69 (2H, s), 7. 88 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 06 (1H, s)

【0163】参考例127

2-[2-[4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル] 安息香酸 1. 35 g を塩化チオニル 15 mL 中で 2 時間加熱還流した。塩化チオニルを留去し、得られた残留物をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、氷冷下攪

拌している 1-メチルピペラジン 1. 0 g のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液中へ滴下した。室温で 1 時間攪拌後溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、結晶の標題化合物 1. 35 g を得た。

mp 115-116°C

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 34 (3H, s), 2. 43 (4H, br), 3. 11 (4H, s), 3. 64 (4H, br), 6. 42 (1H, s), 7. 26 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 40 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 50 (2H, s), 7. 80 (1H, s)

【0164】参考例128

2-[2-[4-[(2-ピラジニル)アミノ]カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

20 a) 4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル] 安息香酸 1 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 5. 78 mg をジクロロメタン 100 mL に溶解し室温で、1, 3-ジシクロヘキシカルボジイミド 7. 80 mg を加えて 3 時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ベンゼンと n-ヘキサンの混合物より結晶化することにより粉末の 2-[2-[4-[(1-ベンゾトリアゾリル)オキシ]カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル 1. 1 g を得た。

mp 171-172°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3. 14 (4H, s), 6. 48 (1H, s), 7. 30-8. 30 (11H, m)

MS (m/z) : 409 (M⁺ + 1)

b) a 項で得た 2-[2-[4-[(1-ベンゾトリアゾリル)オキシ]カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル 100 mg、及びアミノピラジン 23. 3 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解し 6. 0% 水素化ナトリウム 13. 0 mg を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルエステルで希釈し、水洗後乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粉末の標題化合物 5. 5 mg を得た。

mp 183-185°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3. 17 (4H, s), 6. 42 (1H, s), 7. 34 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 59 (2H, s), 7. 81 (1H, s), 7. 90 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 26 (1H, dd, J = 3. 0 and 1. 6 Hz),

8. 40 (1H, d, J = 3. 0 Hz), 8. 65 (1H, b r), 9. 74 (1H, d, J = 1. 6 Hz)

【0165】参考例129

〔5-〔(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ〕-2-〔2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル〕フェニル〕オキシ酢酸 エチルエステル

a) 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド 1. 38 g, (3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン 1. 87 g およびトリフェニルホスフィン 2. 88 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、アゾジカルボン酸 ジエチルエステル 1. 91 g を室温で加え 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粘性のある油状物として 4-〔(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ〕-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 1. 2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 47 (9H, s), 2. 00-2. 36 (2H, m), 3. 30-3. 75 (4H, m), 4. 94 (1H, quint), 6. 38 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 6. 52 (1H, d, J = 8. 0 and 2. 1 Hz), 7. 44 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 9. 72 (1H, s), 11. 45 (1H, s)

b) a 項で得た 4-〔(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ〕-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 1. 27 g およびプロム酢酸

エチルエステル 0. 884 g をアセトン 100 ml に溶解し、無水炭酸カリウム 1. 12 g を加え 1. 5 時間加熱還流した。冷後不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粘性のある油状物として [2-ホルミル-5-〔(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ〕フェニル〕オキシ酢酸 エチルエステル 1. 44 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 30 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 00-2. 28 (2H, m), 3. 36-3. 70 (4H, m), 4. 28 (2H, q), 4. 71 (2H, s), 4. 94 (1H, quint), 6. 31 (1H, d, J = 2. 2 Hz), 6. 53 (1H, dd, J = 8. 8 and 2. 2 Hz), 7. 84 (1H, s), 10. 39 (1H, s)

c) b 項で得た [2-ホルミル-5-〔(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ〕フェニル〕オキシ酢酸 エチルエステル 1. 44 g および (5-シアノ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド 1. 71 g をテトラヒドロフラン 10 ml とメタノール 10 ml の混液に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウ

ンデセン 0. 664 g を加え、1 時間攪拌した。溶媒を留去し、ベンゼンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E 体および Z 体の混合物としてオレフィン体 1. 8 g を得た。このオレフィン体 1. 8 g をテトラヒドロフラン 40 ml とエタノール 40 ml の混液に溶解し、酸化バラジウム・硫酸バリウム・1 水和物 0. 22 g を加え常圧接触還元した。触媒をろ去し、残留物をベンゼンと酢酸 エチルエステルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標題化合物 1. 6 g を粘性のある油状物として得た。(反応中エステル交換した。)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 46 (9H, s), 1. 96-2. 08 (2H, m), 3. 08 (4H, s), 3. 36-3. 68 (4H, m), 3. 80 (3H, m), 4. 62 (2H, s), 4. 80 (1H, b r), 6. 30 (1H, s), 6. 36 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 6. 43 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 46 (2H, s), 7. 77 (1H, s)

【0166】実施例1

3-〔5-アミジノ-2-ベンゾフラニル〕-2-〔4-〔(3S)-3-ピロリジニル)オキシ〕フェニル〕プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

2-〔4-〔(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ〕フェニル〕-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル 1. 96 g をエタノール 150 ml に溶解し、この中へ氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和して、30 18 時間放置した。減圧下に濃縮乾固し、得られた残留物をアンモニア 15% (w/v) を含有するエタノール溶液 300 ml に溶解し 18 時間放置した。溶媒留去後、残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤 (スチレン-ジビニルベンゼン重合体: ダイヤイオン HP-20) のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物 610 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 08 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 90-2. 30 (2H, m), 3. 00-3. 80 (6H, m), 3. 80-4. 30 (3H, m), 5. 08 (1H, b r), 6. 73 (1H, s), 6. 93 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 33 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 73 (2H, s), 8. 08 (1H, s), 9. 25 (2H, b r), 9. 40 (2H, b r), 9. 50-10. 00 (2H, b r)

50 実施例1と同様の方法に従い、実施例2~19の化合物

を合成した。

【0167】実施例2

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[(4-[(2S,4S)-2-カルバモイル-4-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (3H, t, J=7.0Hz), 1.70-3.20 (2H, m), 3.00-4.50 (8H, m), 5.00-5.30 (1H, br), 6.71 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.3Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3Hz), 7.72 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.00-10.00 (6H)

【0168】実施例3

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[(4-[(2S,4S)-2-ジメチルカルバモイル-4-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (3H, t, J=7.0Hz), 1.70-3.30 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.00-4.20 (7H, m), 4.70 (1H, br), 5.10 (1H, br), 6.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.7Hz), 7.29 (2H, d, J=8.7Hz), 7.69 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.80 (1H, br), 9.10 (2H, br), 9.34 (2H, br), 10.08 (1H, br)

【0169】実施例4

2-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-3-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニルプロピオン酸エチルエステル二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (3H, t, J=7.0Hz), 1.80-2.30 (2H, br), 2.70-3.70 (6H, m), 4.08 (2H, q, J=7.0Hz), 4.35 (1H, t, J=7.9Hz), 5.08 (1H, br), 6.84 (2H, d, J=8.3Hz), 6.96 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.3Hz), 7.79 (2H, s), 8.12 (1H, s), 9.33 (2H, br), 9.51 (2H, br), 9.80 (2H, br)

【0170】実施例5

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-3-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニルプロピオン酸エチルエステル二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17 (3H, t, J=7Hz), 2.0-2.2 (2H, m), 3.0-3.8 (6H, m), 4.07 (2H, q), 4.5-4.7 (1H, m), 5.13 (1H, m), 6.94 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=9Hz), 7.32 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (2H, s), 8.13 (1H, s), 9.21 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.4-10.0 (2H, br)

10 【0171】実施例6

3-[(6-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニルプロピオン酸エチルエステル二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10 (3H, t, J=7.0Hz), 1.90-2.40 (2H, m), 3.00-3.70 (6H, m), 5.00-5.28 (1H, br), 6.71 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=8.3Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3Hz), 7.72 (2H, s), 8.20 (1H, s), 9.23 (2H, br), 9.44 (2H, br), 9.40-10.20 (2H, br)

20 【0172】実施例7
3-[(5-アミジノ-3-ベンゾフラニル)-2-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニルプロピオン酸エチルエステル二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.06 (3H, t), 2.10 (2H, br), 3.0-3.7 (7H), 4.05 (2H, q), 5.09 (1H, br), 6.95 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.77 (3H), 8.21 (1H, s), 9.2-9.8 (6H)

30 【0173】実施例8
2-[(2-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]安息香酸エチルエステル二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 2.00-2.35 (2H, m), 2.90-3.60 (8H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0Hz), 5.20 (1H, br), 6.75 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=7.9 and 2.8Hz), 7.39 (1H, d, J=7.9Hz), 7.41 (1H, d, J=2.8Hz), 7.74 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.23 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.50-10.20 (2H, br)

40 【0174】実施例9

50 [2-[(2-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]安息香酸エチルエ

チル] - 5 - [((3S) - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] 酢酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 18 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 0 - 2. 30 (2H, m), 3. 02 (4H, s), 3. 00 - 4. 00 (6H, m), 4. 90 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 5. 12 (1H, br), 6. 80 - 7. 00 (3H, m), 7. 24 (1H, d, J = 8. 64 Hz), 7. 76 (2H, s), 8. 12 (1H, s), 9. 29 (2H, br), 9. 45 (2H, br), 9. 40 - 10. 10 (2H, br)

【0175】実施例10

5 - アミジノ - 2 - [2 - [4 - [((3S) - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] エチル] - 3 - ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 36 (3H, t), 2. 08 (2H, m), 4. 30 (2H, t), 5. 00 (1H, br), 6. 90 (2H, d), 7. 10 (2H, d), 7. 83 (2H, s), 8. 34 (1H, s), 9. 27 (2H, br), 9. 51 (4H, br)

【0176】実施例11

3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - 2 - [4 - [((3S) - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 19 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 00 - 2. 40 (2H, m), 3. 00 - 4. 20 (9H, m), 5. 08 (1H, br), 6. 92 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 7. 27 (1H, s), 7. 31 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 7. 68 (1H, dd, J = 8. 3 and 1. 5 Hz), 8. 10 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 27 (1H, d, J = 1. 5 Hz), 9. 19 (2H, br), 9. 42 (2H, br), 9. 10 - 10. 00 (2H, br)

【0177】実施例12

3 - (6 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) - 2 - [4 - [((3S) - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 05 (3H, t), 2. 10 (2H, m), 3. 30 (7H, m), 4. 0 (2H, q), 5. 05 (1H, br), 6. 90 (2H, d), 7. 22 (3H, m), 7. 60 - 7. 90 (2H, m), 8. 38 (1H, s), 9. 10 (2H, br), 9. 35 (2H, br), 9. 40 (2H, br)

【0178】実施例13

3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) - 2 - [4 - [((4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 05 (3H, t), 1. 28 (3H), 1. 83 (2H, br), 2. 08 (2H, br), 2. 90 - 3. 20 (5H, br), 3. 90 - 4. 40 (3H, m), 4. 62 (1H, br), 6. 34 (1H, s), 6. 97 (2H, d), 7. 34 (2H), 7. 47 (1H, d), 7. 58 (1H, d), 8. 13 (1H, s), 8. 90 - 9. 40 (6H, br)

【0179】実施例14

3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) - 2 - [4 - [((3R) - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 08 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 31 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 10 - 2. 30 (2H, br), 3. 17 (1H, dd), 3. 20 - 3. 40 (2H, m), 3. 90 - 4. 40 (5H, m), 5. 14 (1H, br), 6. 37 (1H, s), 6. 97 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 38 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 49 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 62 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 14 (1H, s), 8. 99 (2H, br), 9. 32 (2H, br), 9. 50 - 9. 70 (2H, br)

【0180】実施例15

3 - (6 - アミジノ - 1 - メチル - 2 - インドリル) - 2 - [4 - [((3S) - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 (エタノール溶媒のためエステル交換した。) 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 05 (3H, t), 1. 95 - 2. 30 (2H, m), 3. 76 (3H, s), 4. 02 (2H, q), 4. 00 - 4. 30 (1H, m), 5. 00 - 5. 20 (1H, m), 6. 38 (1H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 40 (2H, d), 7. 50 - 7. 70 (2H, m), 8. 25 (1H, s), 9. 30 - 10. 10 (6H)

【0181】実施例16

3 - (6 - アミジノ - 2 - ナフチル) - 2 - [4 - [((3S) - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 06 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 00 - 2. 20 (2H, m), 3. 00 - 4. 00 (7H, m), 3. 99 (2

H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.11 (1H, m), 6.92 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.80–8.10 (4H, m), 8.51 (1H, s), 9.40 (2H, br), 9.58 (2H, br), 9.50–10.00 (2H, br)

【0182】実施例17

3–(7–アミジノ–2–ナフチル)–2–[4–[(3S)–3–ビロリジニル]オキシ]フェニル

プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

^1H –NMR (DMSO–d₆) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.00–2.20 (2H, m), 3.10–3.80 (7H, m), 3.98 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.10 (1H, m), 6.93 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.50–8.10 (5H, m), 8.44 (1H, m), 9.41 (2H, br), 9.59 (2H, br), 9.30–10.00 (2H, br)

【0183】実施例18

3–(7–アミジノ–2–ナフチル)–2–[4–[(3R)–3–ビペリジニル]オキシ]フェニル

プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

^1H –NMR (DMSO–d₆) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.5–2.0 (4H, m), 3.0–4.1 (m), 4.6–4.8 (1H, br), 6.96 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.5–8.4 (6H), 9.30 (2H, br), 9.56 (2H, br), 9.5–9.8 (2H, br)

【0184】実施例19

3–(7–アミジノ–2–ナフチル)–2–[4–[(4–ビペリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

^1H –NMR (DMSO–d₆) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.45–1.55 (2H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.80–2.95 (2H, m), 3.15–3.50 (5H, m), 3.81 (2H, d), 3.95–4.05 (2H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.58–7.63 (1H, m), 7.75–7.80 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.40 (1H, s), 9.29 (2H), 9.53 (2H)

【0185】実施例20

3–(7–アミジノ–2–ナフチル)–2–[4–[(4–ビペリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩 1水和物

3–(7–アミジノ–2–ナフチル)–2–[4–[(4–ビペリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 1.51gを濃塩酸50mLに溶解し、62時間室温下密封放置した。反応液を減圧下乾固し、残渣をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(ステレン–ジビニルベンゼン重合体:HP–20)にて精製した。必要なフクラションを集めて濃縮し、少量のEtOHを加え、析出した結晶をろ取することにより、標題化合物0.79gを結晶として得た。

mp 285–287°C (decomp.)

(生成物が難溶性であるため、塩酸を加え2塩酸塩とした後に乾燥したもののNMRを測定した。)

^1H –NMR (DMSO–d₆) δ : 1.45–1.60 (2H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 1.95–2.05 (1H, br), 2.8–2.9 (2H, m), 3.1–3.2 (1H, m), 3.2–3.

20 3 (2H, m), 3.4–3.5 (1H, m), 3.80 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.9–4.0 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.75–7.80 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 8.40 (1H, s), 8.8–8.9 (1H, br), 9.33 (2H), 9.54 (2H)

【0186】実施例21

3–(5–アミジノ–2–ベンゾフラニル)–2–[4–[(3S)–3–ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

3–(5–アミジノ–2–ベンゾフラニル)–2–[4–[(3S)–ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 3.2gを2規定塩酸80mLに溶解し、30分加熱還流攪拌した。冷後溶媒を留去し、残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(ステレン–ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP–20)を担体とするカラムクロマトグラフィーで精製した。5~10%アセトニトリルで溶出し、目的物を含む部分を希塩酸を加えてpH2~3とした後濃縮乾固して固体の標題化合物1.25gを得た。

^1H –NMR (DMSO–d₆) δ : 2.00–2.30 (2H, m), 3.0–3.80 (6H, m), 4.10 (1H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.10 (1H, br), 6.74 (1H, s), 6.94 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.74 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.22 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.10–10.00 (2H, br)

実施例21と同様の方法に従い、実施例22～33の化合物を合成した。

【0187】実施例22

3-[5-アミジノ-2-ベンゾフラニル]-2-[4-[(2S,4S)-2-ジメチルカルバモイル-4-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-3.00 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.00-3.70 (4H, m), 4.09 (1H, t, J=7.9Hz), 4.70 (1H, br), 5.12 (1H, br), 6.71 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.3Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3Hz), 7.73 (2H, s), 8.10 (1H, s), 8.76 (1H, br), 9.30 (2H, br), 9.46 (2H, br), 10.80 (1H, br)

【0188】実施例23

2-[5-アミジノ-2-ベンゾフラニル]-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.30 (2H, m), 2.90-3.70 (6H, m), 4.26 (1H, t, J=7.9Hz), 5.06 (1H, br), 6.83 (2H, d, J=8.3Hz), 6.93 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.3Hz), 7.78 (2H, s), 8.14 (1H, s), 9.30 (2H, br), 9.47 (2H, br), 9.80 (2H, br)

【0189】実施例24

3-[5-アミジノ-2-ベンゾフラニル]-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.0-2.2 (2H, m), 3.0-4.0 (6H, m), 4.6 (1H, m), 5.10 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (2H, d, J=9.0Hz), 7.73 (2H, s), 8.16 (1H, s), 9.30 (2H, br), 9.46 (2H, br), 9.6-10.0 (2H, br)

【0190】実施例25

3-(6-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.30

(2H, m), 2.60-3.90 (6H, m), 4.08 (1H, t, J=7.0Hz), 4.96-5.20 (1H, br), 6.71 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.7Hz), 7.32 (2H, d, J=8.7Hz), 7.72 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.23 (2H, br), 9.43 (2H, br), 9.10-10.20 (2H, br)

【0191】実施例26

2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]安息香酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.30 (2H, m), 2.90-3.70 (8H, m), 4.96 (1H, br), 6.75 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=7.9 and 2.8Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9Hz), 7.41 (1H, d, J=2.8Hz), 7.75 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.25 (2H, br), 9.42 (2H, br), 9.50-10.00 (2H, br)

【0192】実施例27

[2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]酢酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95-2.30 (2H, m), 3.03 (4H, s), 5.04 (1H, br), 6.68-6.90 (3H, m), 7.14 (1H, d, J=8.3Hz), 7.74 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.38 (2H, br), 9.66 (2H, br), 9.00-10.00 (2H, br)

【0193】実施例28

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.40 (2H, m), 3.00-4.10 (7H, m), 5.14 (1H, br), 6.93 (2H, d, J=8.2Hz), 7.28 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=8.2Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, s), 9.24 (2H, br), 9.47 (2H, br), 9.00-10.20 (2H, br)

【0194】実施例29

3-(6-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 1 (2H, m), 3. 40 (6H), 3. 90 (1H), 5. 10 (1H, b r), 6. 96 (2H, d), 7. 30 (3H, m), 7. 70 (1H, d), 7. 88 (1H, d), 8. 42 (1H, s), 9. 18 (2H, b r), 9. 40 (2H, b r), 9. 50 (2H, b r)

【0195】実施例30

3-(6-アミジノ-1-メチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 40 (2H, m), 4. 00-4. 30 (1H, m), 5. 15-5. 35 (1H, m), 6. 50 (1H, s), 7. 10 (2H, d), 7. 55 (2H, d), 7. 60-7. 90 (2H, m), 8. 35 (1H, s), 9. 20-10. 10 (6H)

【0196】実施例31

3-(6-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 20 (2H, m), 3. 00-3. 60 (6H, m), 3. 90 (1H, m), 5. 11 (1H, m), 6. 91 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 31 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 55 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 80-8. 10 (4H, m), 8. 52 (1H, s), 9. 41 (2H, b r), 9. 45 (2H, b r), 9. 50-10. 00 (2H, b r)

【0197】実施例32

3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 20 (2H, m), 3. 00-3. 70 (6H, m), 4. 01 (1H, m), 5. 11 (1H, m), 6. 92 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 33 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 50-8. 20 (5H, m), 8. 43 (1H, s), 9. 00-10. 50 (6H)

【0198】実施例33

3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3R)-3-ピペリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 6-2. 0 (4H, m), 3. 0-4. 1 (m), 4. 6-4. 8 (1

H, b r), 6. 96 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 33 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 5-8. 4 (6H), 9. 15 (2H, b r), 9. 52 (2H, b r), 9. 0-9. 10. 0 (2H, b r)

【0199】実施例34

(+)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩
(+)-2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸

エチルエステル 123. 1 g をジクロロメタン480m1及びエタノール1286m1の混合物に溶解した。この溶液を攪拌下-10°Cに冷却し、塩化水素を導入し飽和させた。この反応液を-8~-5°Cで26時間放置した。反応液を10°C以下の温度で減圧濃縮し154gの油状物を得た。得られた油状物をエタノール1480m1に溶解し、冷却して内温を-10°C以下に保ちながらアンモニアガスを濃度が21% (w/w) 以上となるまで導入した。-8°C~-5°Cで107時間放置した後、反応液を10°C以下で減圧下留去し、得られた残留物を水200m1に溶解し、この溶液を希塩酸によりpH3~5として水とアセトニトリルの混合物を溶出溶媒とするハイポーラスポリマー型合成吸着剤 (スチレン-ジビニルベンゼン重合体: ダイヤイオンHP-20) のカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物を含む部分に少量の希塩酸を加えて濃縮乾固して標題化合物107gを無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 01 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 00-2. 30 (2H, m), 3. 1-3. 6 (6H, m), 3. 90-4. 05 (2H, m), 4. 05-4. 15 (1H, m), 5. 10 (1H, b r), 6. 93 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 32 (2H), 7. 60 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 78 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 96 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 08 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 41 (1H, s), 9. 20-9. 30 (2H, b r), 9. 40-9. 70 (4H, b r)

40 実施例34と同様の方法により、実施例35~39の化合物を合成した。

【0200】実施例35

(-)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 02 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 00-2. 30 (2H, m), 3. 1-3. 6 (6H, m), 3. 90-4. 05 (2H, m), 4. 05-4. 15 (1H, m),

5. 10 (1H, br), 6. 94 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 32 (2H), 7. 60 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 78 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 86 (1H, s), 7. 96 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 42 (1H, s), 9. 20-9. 30 (2H, br), 9. 40-9. 70 (4H, br)

【0201】実施例36

(+) -3- (5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 10 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 73 (1H, dq, J = 2. 3 and 8. 3 Hz), 1. 84-2. 05 (2H, m), 2. 06-2. 16 (1H, m), 3. 12-3. 27 (2H, br), 3. 39 (1H, d, J = 15. 0 and 7. 8 Hz), 3. 64 (1H, dd, J = 15. 0 and 7. 8 Hz), 3. 80-3. 93 (1H, br), 4. 00-4. 24 (5H, m), 6. 93 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 31 (2H, d), 7. 67 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 11 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 23 (1H, s), 9. 12-9. 30 (3H), 9. 25 (2H, s), 9. 43 (2H, s), 9. 74-9. 94 (1H, br)

【0202】実施例37

(-) -3- (5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 09 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 72 (1H, dq, J = 2. 1 and 8. 3 Hz), 1. 84-2. 03 (2H, m), 2. 06-2. 16 (1H, m), 3. 12-3. 27 (2H, br), 3. 39 (1H, d, J = 15. 0 and 7. 8 Hz), 3. 64 (1H, dd, J = 15. 0 and 7. 8 Hz), 3. 80-3. 93 (1H, br), 4. 00-4. 24 (5H, m), 6. 93 (2H, d, J = 8. 8 Hz, 2×ArH), 7. 30 (1H, s), 7. 31 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 67 (1H, d, J = 8. 3 and 1. 5 Hz), 8. 11 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 23 (1H, d, J = 1. 5 Hz), 9. 10-9. 25 (1H, br), 9. 21 (2H, s), 9. 43 (2H, s), 9. 74-9. 84 (1H, br)

【0203】実施例38

(+) -3- (7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 01 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 1. 75-1. 85 (2H, m), 2. 05-2. 15 (2H, m), 3. 0-3. 1 (2H, m), 3. 1-3. 2 (3H, m), 3. 9-4. 0 (2H, m), 4. 0-4. 1 (1H, br), 4. 1-4. 2 (1H, m), 4. 61 (1H, br), 6. 95 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 29 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 78 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 84 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 07 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 38 (1H, s), 8. 9-9. 1 (2H, br), 9. 20 (2H, br), 9. 49 (2H, br)

【0204】実施例39

(-) -3- (7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 01 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 1. 75-1. 80 (2H, m), 2. 05-2. 15 (2H, m), 3. 0-3. 1 (2H, m), 3. 1-3. 3 (3H, m), 3. 50-3. 60 (1H, m), 3. 65-3. 75 (2H, m), 3. 9-4. 0 (2H, m), 4. 0-4. 1 (1H, br), 4. 1-4. 2 (1H, m), 4. 61 (1H, br), 6. 95 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 29 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 78 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 84 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 07 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 39 (1H, s), 8. 9-9. 1 (1H, br), 9. 23 (2H, br), 9. 50 (2H, br)

【0205】実施例40

(+) -2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

(+) -3- (7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 1.05. 3 gをエタノール1000mLに溶解した。室温攪拌下、この溶液にエチルアセトイミダート塩酸塩5. 1. 5 gを加えた。続いて氷冷攪拌下、この溶液を内温3~

5°Cに保ちながらトリエチルアミン8.9mLを滴下した。内温5°C以下に保ちながら2時間半攪拌した。溶媒をを低温減圧下に留去して希塩酸によりpH4~5として、再び溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を水とアセトニトリルの混合物を溶出溶媒とする、ハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物を含む部分に少量の希塩酸を加えて濃縮乾固して標題化合物110.1gを無色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.02(3H, m), 2.10-2.35(2H, m), 2.26(1.5H, s), 2.31(1.5H, s), 3.19(1H, m), 3.40-3.85(5H, m), 3.90-4.05(2H, m), 4.05-4.15(1H, m), 5.13(0.5H, br), 5.20(0.5H, br), 6.90-6.97(2H, m), 7.32(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.80(1H, dd, J=8.3 and 1.5Hz), 7.85(1H, s), 7.96(1H, d, J=8.3Hz), 8.08(1H, d, J=8.3Hz), 8.43(1H, s), 8.52(0.5H, br), 8.61(0.5H, br), 9.28-9.40(3H, br), 9.50-9.60(2H, br)

実施例40と同様の方法により、実施例41~45の化合物を合成した。

【0206】実施例41

(-) -2 - [4 - [((3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ビロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオニ酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.02(3H, m), 2.10-2.35(2H, m), 2.26(1.5H, s), 2.30(1.5H, s), 3.19(1H, m), 3.40-3.85(5H, m), 3.90-4.05(2H, m), 4.05-4.15(1H, m), 5.13(0.5H, br), 5.20(0.5H, br), 6.90-6.97(2H, m), 7.32(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.80(1H, dd, J=8.3 and 1.5Hz), 7.84(1H, s), 7.96(1H, d, J=8.3Hz), 8.08(1H, d, J=8.3Hz), 8.42(1H, s), 8.52(0.5H, br), 8.61(0.5H, br), 9.28-9.40(3H, br), 9.50-9.60(2H, br)

【0207】実施例42

(+) -2 - [4 - [((2S) - 1 - アセトイミド

ル - 3 - ビロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオニ酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.09(3H, t, J=7.3Hz), 1.95-2.60(4H, m), 2.26(1H, s), 2.47(2H, s), 3.30-3.70(4H, m), 3.90-4.10(5H, m), 4.40-4.60(1H, m), 6.85-6.95(2H, m), 7.28-7.33(3H, m), 7.67(1H, d, J=8.3Hz), 8.11(1H, d, J=8.3Hz), 8.23(1H, s), 8.54(2/3H, s), 8.69(1/3H, s), 9.23(2H, s), 9.35-9.50(3H, m)

【0208】実施例43

(-) -2 - [4 - [((2S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ビロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオニ酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.09(3H, t, J=7.3Hz), 1.95-2.60(4H, m), 2.26(1H, s), 2.47(2H, s), 3.30-3.70(4H, m), 3.90-4.10(5H, m), 4.40-4.60(1H, m), 6.85-6.95(2H, m), 7.28-7.33(3H, m), 7.67(1H, d, J=8.3Hz), 8.10(1H, d, J=8.3Hz), 8.23(1H, s), 8.51(2/3H, s), 8.66(1/3H, s), 9.16(2H, s), 9.30-9.48(3H, m)

【0209】実施例44

(+) -2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ビペリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 3 - ナフチル) プロピオニ酸 エチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.01(3H, t, J=6.9Hz), 1.65-1.80(2H, m), 2.0-2.1(2H, m), 2.30(3H, s), 3.1-3.2(1H, m), 3.2-3.8(5H, m), 3.9-4.0(2H, m), 4.0-4.1(1H, br), 4.67(1H, br), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.30(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.78-7.84(1H, m), 7.84(1H, s), 7.95(1H, d, J=8.3Hz), 8.08(1H, d, J=8.3Hz), 8.40(1H, s), 8.80-9.55(6H, m)

【0210】実施例45

(-) - 2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$[\alpha]_D^{24} = -67.69^\circ$ ($c = 0.585, H_2O$)

【0211】実施例46

(+) - 2 - [4 - [((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 二塩酸塩
内温を-5°C以下に保ちながら (+) - 2 - [4 - [((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 110.1 g を濃塩酸3300mLに溶解した。反応液を5°Cで232時間放置した。反応液より塩酸と水を減圧下留去し濃縮して、この溶液を水とアセトニトリルの混合*

HPLC カラム : D-ペニシラミンを光学活性部位とする配位子交換型カラム (SUMI CHIRAL OA-5000 4.6φ×150mm 住化分析センター)
溶媒 : 2 mM 硫酸銅水溶液:アセトニトリル=85:15 (v/v)
流速 : 1 mL/分
カラム温度: 60°C
保持時間 : 43.60分

実施例46と同様の方法により実施例47~51の化合物を合成した。

【0212】実施例47

(-) - 2 - [4 - [((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 二塩酸塩
固体

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.05-2.4 (2H, m), 2.28 (1.5H, s), 2.31 (1.5H, s), 3.10-3.30 (1H, m), *

HPLC カラム : D-ペニシラミンを光学活性部位とする配位子交換型カラム (SUMI CHIRAL OA-5000 4.6φ×150mm 住化分析センター)
溶媒 : 2 mM 硫酸銅水溶液:アセトニトリル=85:15 (v/v)
流速 : 1 mL/分
カラム温度: 60°C
保持時間 : 38.14分

【0213】実施例48

(+) - 2 - [4 - [((2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸 二塩酸塩
固体

*物を溶出溶媒とする、ハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレンジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオン HP-20)のカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物を含む部分に少量の希塩酸を加えて濃縮乾固して標題化合物103.6gを淡黄色固体として得た。

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.10-2.4 (2H, m), 2.28 (1.5H, s), 2.31 (1.5H, s), 3.10-3.30 (1H, m), 3.40-4.10 (6H, m), 5.14 (0.5H, br), 5.20 (0.5H, br), 6.90-7.00 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.3Hz), 7.80 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.42 (1H, s), 8.55 (0.5H, br), 8.65 (0.5H, br), 9.30-9.70 (5H)

※ 3.40-4.10 (6H, m), 5.13 (0.5H, br), 5.20 (0.5H, br), 6.90-7.00 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.3Hz), 7.81 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.3Hz), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 8.42 (1H, s), 8.55 (0.5H, br), 8.64 (0.5H, br), 9.30-9.70 (5H)

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95-2.60 (4H, m), 2.25 (1H, s), 2.44 (2H, s), 3.15-3.80 (5H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 6.83-6.95 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, d, J=8.5H)

z), 8. 04 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 8. 21 (1H, s), 8. 40-10. 90 (6H)

【0214】実施例49

(-) - 2 - [4 - [((2S) - 1 - アセトイミドイル - 2 - ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 95-2. 60 (4H, m), 2. 25 (1H, s), 2. 44 (2H, s), 3. 15-3. 75 (4H, m), 3. 82 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 4. 40-4. 60 (1H, m), 6. 83-6. 95 (2H, m), 7. 27 (1H, s), 7. 31 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 64 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 06 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 21 (1H, s), 8. 40-10. 40 (6H)

【0215】実施例50

(+) - 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 65-1. 80 (2H, m), 1. 95-2. 05 (2H, m), 2. 31 (3H, s), 3. 1-3. 2 (1H, m), 3. 3-3. 9 (5H, m), 3. 95-4. 05 (1H, m), 4. 66 (1H, b r), 6. 95 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 29 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 60 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 81 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 84 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 07 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 43 (1H, s), 8. 80-9. 65 (6H)

【0216】実施例51

(-) - 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 65-1. 80 (2H, m), 2. 00-2. 10 (2H, m), 2. 30 (3H, s), 3. 1-3. 2 (1H, m), 3. 3-3. 85 (5H, m), 3. 95-4. 05 (1H, m), 4. 66 (1H, m), 6. 95 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 30 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 78 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 08 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 40 (1H, s), 8. 60-9. 65 (6H)

【0217】実施例52

(+) - 2 - [4 - [(3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 塩酸塩 5 水和物

(+) - 2 - [4 - [(3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 二塩酸塩 10 0. 2. 6 g を水 1000 m l に溶解し、攪拌下この溶液に OH 型強塩基性イオン交換樹脂 (アンバーライト IR A-410) を少量ずつ加え溶液の pH を 4. 8 に調整し、樹脂をろ去した。ろ液を濃縮乾固し残渣 94. 6 g を得た。得られた残渣を水 142 m l に溶解しエタノール 1570 m l を加え、室温で 1 時間攪拌した後、析出してきた結晶をろ去した。この母液に、結晶の種を入れ 8°C で 40 時間攪拌放置する。析出してきた結晶を吸引ろ取しエタノールにて洗浄した。更に 6. 5 時間 60 ~ 70% の相対湿度下で常圧で通風乾燥し、無色ブリズム晶の標題化合物 70. 3 g を得た。X 線分析より本化合物は (2S) - 2 - [4 - [(3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸であると判断された。

[(α)]_D²⁴ = +57. 4° (c = 1. 000, H₂O)
(40°C で溶解、同温 30 分加温の後測定)
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 20-2. 35 (2H, m), 2. 29 (1. 5H, s), 2. 32 (1. 5H, s), 2. 80-2. 95 (1H, m), 3. 30-4. 00 (6H, m), 5. 16 (0. 5 H, b r), 5. 22 (0. 5H, b r), 6. 90-7. 00 (2H, m), 7. 45-7. 51 (2H, m), 7. 57 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 66 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 93 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 97 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 11 (1H, s), 8. 68 (1H, b r), 8. 70-9. 30 (b r), 11. 50-12. 20 (b r)

元素分析

理論値 (C₂₆H₂₈N₄O₃ · HC1 · 5H₂O) : C, 54. 68; H, 6. 88; N, 9. 80; C1, 6. 240 1

分析値: C, 54. 77; H, 6. 76; N, 9. 68; C1, 6. 42

【0218】実施例53

(+) - 3 - (6 - アミジノ - 2 - インドリル) - 2 - [4 - [(3S) - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 メチルエステル 二塩酸塩
ジクロロメタン 10 m l とメタノール 20 m l の混合物に氷冷下塩化水素を吹き込み飽和させた。この溶液に
(+) - 2 - [4 - [(3S) - 1 - tert - プト
50 キカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニ

ル] - 3 - (6-シアノ-2-インドリル) プロピオン酸 ((2S)-1-p-トルエンスルホニル-2-ピロリジニル) メチルエステル 450 mg のジクロロメタン 10 mL 溶液を加え、5 °Cで 72 時間放置した。40 °C以下で減圧濃縮乾固し、得られた残留物をアンモニア 14% (w/v) を含有するエタノール溶液 20 mL に溶解し、24 時間室温にて攪拌した。溶媒留去後得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物 95 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30 (2H, m), 3.30 (1H, dd), 3.50-3.60 (5H, m), 3.70 (3H, s), 4.20 (1H, t), 5.20 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.80 (1H, s), 9.30-9.80 (6H, m)

実施例 5.3 と同様の方法により、実施例 5.4 の化合物を合成した。

【0219】実施例 5.4

(-) - 3 - (6-アミジノ-2-インドリル) - 2 - [4 - [((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 メチルエステル 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30 (2H, m), 3.30 (1H, dd), 3.50-3.60 (5H, m), 3.70 (3H, s), 4.20 (1H, t), 5.20 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.80 (1H, s), 9.30-9.80 (6H, m)

【0220】実施例 5.5

(+) - 3 - (6-アミジノ-2-インドリル) - 2 - [4 - [((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

(+) - 3 - (6-アミジノ-2-インドリル) - 2 - [4 - [((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 メチルエステル 二塩酸塩 1.8 g を濃塩酸 60 mL に溶解し、5 °Cにて 7 日間攪拌した。50 °C以下で減圧乾固し、オクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物 1.3 g を得た。

IR (KBr) : 3600-3300, 1730, 1680 cm⁻¹

実施例 5.5 と同様の方法により、実施例 5.6 の化合物を合成した。

【0221】実施例 5.6

(-) - 3 - (6-アミジノ-2-インドリル) - 2 - [4 - [((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩 固体

IR (KBr) : 3600-3300, 1730, 1680 cm⁻¹

【0222】実施例 5.7

3 - (5-アミジノ-2-ベンゾフラニル) - 2 - [4 - [((3S)-1-メチル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

3 - (5-シアノ-2-ベンゾフラニル) - 2 - [4 - [((3S)-1-メチル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 1.0 g をエタノール 70 mL に溶解し、氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ、25 °Cで 20 時間放置した。溶媒を減圧留去し、残留物をアンモニア 14% を含有する (w/v) エタノール溶液 50 mL に溶解して 25 °Cで 20 時間放置した。溶媒を留去することにより、3 - (5-アミジノ-2-ベンゾフラニル) - 2 - [4 - [((3S)-1-メチル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩を得た。このエステル体を 2 規定塩酸 50 mL に溶解し、30 分間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をハイポーラスボリマー型合成吸着剤 (スチレン-ジビニルベンゼン重合体: ダイヤイオン HP-20) のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物 200 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.40-3.40 (6H, m), 2.92 (3H, m), 5.10-5.40 (1H, br), 6.82 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (2H, s), 8.17 (1H, s), 9.34 (2H, br), 9.53 (2H, br)

40 実施例 5.7 と同様の方法に従い、実施例 5.8~9.4 の化合物を合成した。

【0223】実施例 5.8

2 - [4 - [((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (5-アミジノ-2-ベンゾフラニル) プロピオン酸 塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.38 (5H, m), 3.00-3.90 (6H, m), 4.06 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.88 (1H, br), 6.67 (1H, s), 6.87 (2H, d,

$J = 8, 3\text{ Hz}$), 7. 29 (2H, d, $J = 8, 3\text{ Hz}$), 7. 70 (2H, s), 8. 08 (1H, s), 9. 20 (2H, br), 9. 41 (2H, br)

【0224】実施例59

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-1-ジメチルカルバモイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオニ酸塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 84-2. 20 (2H, m), 2. 75 (6H, s), 3. 00-3. 90 (6H, m), 4. 09 (1H, t, $J = 7, 2\text{ Hz}$), 4. 87-5. 10 (1H, br), 6. 68 (1H, s), 6. 87 (2H, d, $J = 8, 75\text{ Hz}$), 7. 29 (2H, d, $J = 8, 75\text{ Hz}$), 7. 70 (2H, s), 8. 07 (1H, s), 9. 23 (2H, br), 9. 39 (2H, br)

【0225】実施例60

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(2S)-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオニ酸 塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 95 (4H, br), 6. 71 (1H, s), 6. 97 (2H, d), 7. 27 (2H, d), 7. 71 (2H, s), 8. 06 (1H, s), 9. 15-9. 35 (5H), 9. 7 (1H)

【0226】実施例61

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(2R)-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオニ酸 塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 95 (4H, br), 6. 71 (1H, s), 6. 96 (2H, d), 7. 27 (2H, d), 7. 7 (2H, s), 8. 06 (1H, s), 9. 15-9. 35 (5H), 9. 7 (1H)

【0227】実施例62

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-3-[4-[(3S)-3-ピペリジニル]オキシ]フェニル]プロピオニ酸 塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 80-2. 00 (4H, m), 3. 0-3. 6 (6H, m), 3. 9-4. 1 (1H, m), 4. 7 (1H, m), 6. 73 (1H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 30 (2H, d), 7. 75 (2H, s), 8. 10 (1H, s), 9. 26 (2H, br), 9. 58 (2H, 9. 6-10. 0 (2H, br)

【0228】実施例63

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-

-[(テトラヒドロ-3-フラニル)オキシ]フェニル]プロピオニ酸 塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 6-2. 4 (2H, m), 3. 0-3. 9 (6H, m), 4. 0 (1H, dd), 4. 8-5. 1 (1H, m), 6. 75 (1H, s), 6. 9 (2H, d), 7. 32 (2H), 7. 77 (2H, s), 8. 1 (1H, s), 9. 37 (4H, d)

10 【0229】実施例64

3-[(5-アミジノ-3-メチル-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオニ酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 06 (5H, m), 5. 05 (1H, br), 6. 94 (2H, d), 7. 22 (2H, d), 7. 70 (2H, s), 8. 08 (1H, s), 9. 10-9. 50 (6H, m)

20 【0230】実施例65

3-[(5-アミジノ-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオニ酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 90-2. 40 (2H, m), 2. 90-3. 80 (6H, m), 4. 03 (3H, s), 5. 00-5. 20 (1H, br), 6. 65 (1H, s), 6. 91 (2H, d, $J = 8, 3\text{ Hz}$), 7. 31 (2H, d, $J = 8, 3\text{ Hz}$), 7. 32 (1H, s), 7. 68 (1H, s), 9. 16 (2H, br), 9. 40 (2H, br), 9. 20-10. 0 (2H, br)

30 【0231】実施例66

3-[(5-アミジノ-3-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオニ酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 1 (2H, br), 3. 00-4. 00 (7H, m), 5. 08 (1H, br), 6. 90 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7. 30 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7. 77 (3H), 8. 22 (1H, s), 9. 0-10. 00 (6H)

40 【0232】実施例67

5-アミジノ-2-[2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 07 (2H, m), 3. 00-3. 50 (8H), 5. 05 (1H, br), 6. 85 (2H, d, $J = 8, 0\text{ Hz}$), 7.

1.5 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 82 (2H, s), 8. 35 (1H, s), 9. 30 (2H, br), 9. 50 (4H, br)

【0233】実施例68

3-[2-[2-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-4-エトキシ-5-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 30 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 00-3. 90 (14H, m), 4. 01 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 6. 94 (1H, s), 6. 96 (1H, s), 7. 39 (1H, s), 7. 79 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 20 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 37 (1H, s), 9. 41 (2H, br), 9. 59 (2H, br), 9. 0-10. 0 (2H, br)

【0234】実施例69

3-[2-[2-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]5-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-4. 80 (14H, m), 5. 08 (1H, m), 6. 77 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 6. 82 (1H, s), 7. 18 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 35 (1H, s), 7. 72 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 8. 16 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 8. 29 (1H, s), 9. 31 (2H, br), 9. 51 (2H, br), 9. 3-9. 8 (2H, br)

【0235】実施例70

4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]酪酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 30 (2H, m), 5. 00-5. 20 (1H, m), 6. 85 (2H, d), 7. 20 (1H, s), 7. 25 (2H, d), 7. 65 (1H, dd), 8. 05-8. 25 (2H, m)

【0236】実施例71

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2-エトキシカルボニルイミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 27 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 3. 00-4. 04 (br), 4. 24 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 4. 90-5. 10 (1H, br), 6. 99 (2H, d, J =

8. 3 Hz), 7. 34 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 39 (1H, s), 7. 68 (1H, dd, J = 9. 0 and 1. 8 Hz), 8. 10 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 24 (1H, d, J = 1. 8 Hz), 8. 98 (2H, br), 9. 23 (2H, br), 9. 44 (2H, br), 11. 65 (1H, s)

【0237】実施例72

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2-(イミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 20-4. 20 (3H, m), 3. 44 (4H), 4. 80-5. 00 (1H, br), 6. 98 (2H, d, J = 8. 31 Hz), 7. 17 (2H, s), 7. 29 (1H, s), 7. 34 (2H, d, J = 8. 31 Hz), 7. 70 (1H, dd, J = 8. 2 and 2. 0 Hz), 8. 06 (2H, s), 8. 12 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 25 (1H, s), 9. 46 (2H, br), 9. 57 (2H, br)

【0238】実施例73

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 95 (4H, m), 3. 00-4. 20 (8H, m), 6. 95 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 28 (3H), 7. 70 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 06 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 23 (1H, s), 9. 20-9. 50 (6H)

【0239】実施例74

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(4-ペベリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 80-2. 15 (4H, m), 3. 00-3. 25 (4H, m), 3. 30-4. 00 (3H, m), 4. 60-4. 70 (1H, m), 6. 97 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 31 (3H, m), 7. 69 (1H, dd), 8. 13 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 26 (1H, s), 9. 31 (2H, br), 9. 50 (2H, br), 9. 00-10. 00 (2H, br)

【0240】実施例75

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2-アミノエチル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

50 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 00-4. 40 (7H, m), 6. 93 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 29 (1H, s), 7. 32 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 67 (1H, dd, J=9. 0 and 1. 0 Hz), 8. 20 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 32 (1H, s), 8. 10-8. 60 (3H, br), 9. 24 (2H, br), 9. 46 (2H, br)

【0241】実施例76

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-[(1-ピロリン-2-イル)アミノ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 88-2. 30 (2H, m), 2. 60-3. 00 (2H, m), 3. 00-4. 30 (9H, m), 6. 90 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 31 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 70 (1H, dd, J=8. 50 and 1. 00 Hz), 8. 11 (1H, d, J=8. 50 Hz), 8. 25 (1H, s), 9. 28 (2H, br), 9. 48 (2H, br), 10. 00 (1H, br), 10. 19 (1H, br)

【0242】実施例77

3-(5-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 35 (2H, m), 4. 00-4. 30 (1H, m), 5. 00-5. 30 (1H, br), 6. 37 (1H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 40 (2H, d), 7. 60 (2H, d), 8. 10 (1H, s), 11. 60 (1H, s)

【0243】実施例78

3-(6-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 20 (2H, m), 3. 40 (4H, m), 5. 16 (1H, br), 6. 36 (1H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 27 (2H, d), 7. 36-7. 96 (3H, m), 9. 20-9. 50 (6H, m), 11. 80 (1H, s)

【0244】実施例79

3-(6-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 98-2. 25

(2H, m) 2. 62-4. 30 (7H, m), 5. 00-5. 22 (1H, br), 6. 30 (1H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 23-7. 80 (4H, m), 8. 98 (1H, s), 11. 80 (1H, s)

【0245】実施例80

3-(5-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩 固体

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5. 00 (1H, br), 6. 28 (1H, s), 6. 82 (2H, d), 7. 30 (2H, d), 7. 58 (2H, s), 8. 00 (1H, s), 9. 10 (4H), 11. 8 (1H, s)

【0246】実施例81

3-(5-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-テトラヒドロ-3-フラニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩 固体

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5. 10 (1H, br), 6. 27 (1H, s), 6. 82 (2H, d), 7. 29 (2H, d), 7. 58 (2H, s), 8. 00 (1H, s), 9. 12 (4H), 11. 8 (1H, s)

【0247】実施例82

3-(5-アミジノ-1-メチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 90-2. 25 (2H, m), 3. 73 (3H, s), 5. 00-5. 20 (1H, br), 6. 40 (1H, s), 6. 95 (2H, d), 7. 40 (2H, d), 7. 62 (2H, s), 8. 10 (1H, s), 9. 00-9. 80 (6H, br)

【0248】実施例83

3-(5-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 27 (3H), 1. 95-2. 25 (2H, m), 3. 10-3. 70 (6H, m), 3. 90-4. 40 (3H, m), 5. 00-5. 30 (1H, br), 6. 45 (1H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 50 (2H, d), 7. 70 (2H, s), 8. 15 (1H, s), 9. 00-9. 80 (6H, br)

【0249】実施例84

3-(5-アミジノ-1-isoo-ブチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]

オキシ] フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0. 85 (6H, d), 2. 00-2. 35 (3H, m), 2. 90-4. 30 (9H, m), 5. 00-5. 25 (1H, m), 6. 50 (1H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 42 (2H, d), 7. 63 (2H, m), 8. 12 (1H, s), 9. 10-9. 80 (6H, b r)

【0250】実施例85

3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 30 (3H, t), 1. 95-2. 30 (2H, m), 5. 10 (1H, m), 6. 37 (1H, s), 6. 92 (2H, d), 7. 30-7. 70 (4H, m), 8. 10 (1H, s), 9. 30-9. 90 (6H, b r)

【0251】実施例86

3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 31 (3H, t), 2. 00-4. 50 (11H), 5. 11 (1H, b r), 6. 38 (1H, s), 6. 96 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 30-7. 70 (4H, m), 8. 17 (1H, s), 9. 07 (2H, b r), 9. 34 (2H, b r), 9. 30-10. 00 (2H, b r)

【0252】実施例87

3-[6-アミジノ-1-(2-クロロエチル)-2-インドリル]-2-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-5. 00 (13H), 5. 13 (1H, b r), 6. 42 (1H, s), 6. 97 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 40 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 50-7. 70 (2H, m), 8. 22 (1H, s), 9. 13 (2H, b r), 9. 39 (2H, b r), 9. 50-10. 00 (2H, b r)

【0253】実施例88

3-(6-アミジノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 30-4. 00 (16H, m), 5. 10 (1H, m), 6. 94 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 20-7. 70 (5

H, m), 9. 18 (2H, b r), 9. 34 (2H, b r), 9. 50-10. 00 (2H, b r)

【0254】実施例89

3-(5-アミジノ-2-ベンズイミダゾリル)-2-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 98-2. 28 (2H, b r), 3. 00-4. 80 (7H, m), 5. 00-5. 20 (1H, b r), 6. 93 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 34 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 91 (2H, s), 8. 28 (1H, s), 9. 36 (2H, b r), 9. 61 (2H, b r), 9. 40-10. 10 (2H, b r)

【0255】実施例90

3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3R)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 20 (2H, m), 3. 00-4. 20 (7H, m), 5. 10 (1H, b r), 6. 92 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 33 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 50-8. 20 (5H, m), 8. 43 (1H, s), 9. 39 (2H, b r), 9. 60 (2H, b r), 9. 50-10. 00 (2H, b r)

【0256】実施例91

3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン

30 酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 70-2. 20 (4H, m), 2. 80-4. 10 (7H, m), 4. 50-4. 80 (1H, m), 6. 95 (2H, d, J=8. 0 Hz), 7. 30 (2H, d, J=8. 0 Hz), 7. 60-8. 50 (6H, m), 9. 35 (2H, b r), 9. 57 (2H, b r), 9. 10-9. 80 (2H, b r)

【0257】実施例92

3-(6-アミジノ-1-カルボキシメチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 98-2. 30 (2H, m), 2. 80-3. 80 (6H, m), 3. 90-4. 25 (1H, t), 5. 00-5. 50 (3H, b r), 6. 41 (1H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 42 (2H, d), 7. 60-7. 90 (2H, m), 8. 30 (1H, s), 9. 10-10. 00 (6H, b r)

【0258】実施例93

6-アミジノ-2-[3-ヒドロキシ-2-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピル]-1-インドール酢酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 95-2. 20 (2H, m), 4. 90-5. 15 (3H, m), 6. 20 (1H, s), 6. 90 (2H, d), 7. 25 (2H, d), 7. 57 (2H, m), 8. 20 (1H, s), 9. 20-9. 90 (6H, b r)

【0259】実施例94

6-アミジノ-2-[2-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]エチル]-1-インドール酢酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 90-2. 30 (2H, m), 3. 10-3. 50 (4H, m), 4. 80-5. 30 (3H, b r), 6. 42 (1H, s), 6. 90 (2H, d), 7. 25 (2H, d), 7. 60 (3H, m), 8. 25 (1H, s), 9. 20-10. 00 (6H, b r)

【0260】実施例95

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2R)-2-ビロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル 二塩酸塩
2-[4-[(2R)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ビロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル 4.

3.4 gをエタノール150mLに溶解した後に、氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ室温で18時間放置した。溶媒を減圧留去して得た残渣を、13%アンモニア(w/v)を含有するエタノール100mLに溶解して24時間放置した。溶媒を留去して得られた残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオン HP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し水とアセトニトリルの混合溶媒にて溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより淡黄色固体の標題化合物1.0gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 15 (6H, t, J=7. 0 Hz), 2. 0 (4H, b r), 3. 0-4. 00 (3H), 3. 95 (2H), 4. 2 (4H), 7. 00 (2H, d), 7. 16 (1H), 7. 31 (2H, d), 7. 70 (1H, d d), 8. 10 (1H, d), 8. 26 (1H, d), 9. 20-9. 60 (5H), 9. 9 (1H)

【0261】実施例96

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2R)-2-ビロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2R)-2-ビロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸

エチルエステル 二塩酸塩 2. 0 gを5規定塩酸100mLに溶解し、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し水とアセトニトリルの混合溶媒にて溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより、淡黄色固体の標題化合物1.5gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 50-2. 20 (4H, m), 3. 00-4. 00 (3H, m), 4. 15 (2H, d), 6. 95 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 28 (3H, m), 7. 74 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 07 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 25 (1H, s), 9. 20-9. 60 (5H), 9. 85 (1H)

【0262】実施例97

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2-イミダゾリン-2-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2-イミダゾリン-2-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 1. 6 gをエタノール100mLに溶解した後に、氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ5°Cで18時間放置した。溶媒を減圧留去して得た残渣を、アンモニアを13%含有する(w/v)エタノール溶液100mLに溶解して室温で24時間放置した。溶媒を留去して3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2-イミダゾリン-2-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル二塩酸塩を得た。このエステル体を5規定塩酸50mLに溶解し、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し水とアセトニトリルの混合溶媒にて溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより、淡黄色固体の標題化合物200mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 35 (1H, d d), 3. 65 (1H, d d), 3. 89 (4H, s), 3. 99 (1H, t), 5. 07 (2H, s), 6. 98 (2H, d), 7. 32 (1H, s), 7. 37 (2H, d), 7. 66 (1H, d), 8. 12 (1H, d), 8. 21 (1H, s), 9. 10 (2H), 9. 39 (2H), 10. 38 (2H)

実施例97と同様の方法に従い、実施例98～100の化合物を合成した。

【0263】実施例98

3-[(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 5-4. 5 (10H, m), 6. 95 (2H, d), 7. 32 (1H, s), 7. 40 (2H, d), 7. 71 (1H, d), 8. 13 (1H, d), 8. 28 (1H, s), 9. 3 (2H, b r), 9. 5 (2H, b r), 9. 8 (2H, b r)

【0264】実施例99

3-[(6-アミジノ-2-ベンゾチアゾリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 12 (2H, b r), 3. 00-4. 30 (7H), 5. 11 (1H, b r), 6. 95 (2H, d), 7. 35 (2H, d), 7. 90 (1H, d d), 8. 13 (1H, d), 8. 60 (1H, d), 9. 30-9. 80 (6H)

FAB MS (m/z) : 411 (M⁺+1)

【0265】実施例100

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾチアゾリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 08 (2H, b r), 3. 00-4. 25 (7H), 5. 10 (1H, b r), 6. 95 (2H, d), 7. 34 (2H, d), 7. 82 (1H, d d), 8. 29 (1H, d), 8. 41 (1H, d), 9. 20-9. 60 (6H)

FAB MS (m/z) : 411 (M⁺+1)

【0266】実施例101

2-[(4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル)-3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラン)プロピオン酸 二塩酸塩

3-[(5-アミジノ-2-ベンゾフラン)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

ル]プロピオン酸 二塩酸塩 1. 1g を水 2.0mL に溶解し、氷冷攪拌下 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 8. 5 に調節しつつ、エチル アセトイミデート塩酸塩 1. 4g を少量ずつ加えた。氷冷下に更に 1.5 分攪拌し、希塩酸を加えて pH 2. 0 とし濃縮乾固した。残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物 7.80mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 90-2. 40 (5H, m), 2. 90-4. 30 (7H, b r), 4. 96 (1H, b r), 6. 73 (1H, s), 6. 93 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 33 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 73 (2H, s), 8. 10 (1H, s), 8. 50-8. 80 (1H, b r), 9. 33 (2H, b r), 9. 46 (3H, b r)

実施例101と同様の方法に従い、実施例102～110の化合物を合成した。

【0267】実施例102

2-[(4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル)-3-(6-アミジノ-2-ベンゾフラン)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 40 (5H, m), 3. 00-4. 20 (7H, b r), 4. 90-5. 34 (1H, b r), 6. 70 (1H, s), 6. 93 (2H, d, J = 8. 31 Hz), 7. 34 (2H, d, J = 8. 31 Hz), 7. 73 (2H, s), 8. 13 (1H, s), 8. 50-8. 80 (1H, b r), 9. 29 (2H, b r), 9. 52 (3H, b r)

【0268】実施例103

2-[(4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル)-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 50 (5H, m), 3. 10-4. 20 (7H, m), 4. 96 (1H, b r), 6. 93 (2H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 29 (1H, s), 7. 34 (2H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 73 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 10 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 30 (1H, s), 8. 50-9. 30 (1H, b r), 9. 37 (2H, b r), 9. 54 (2H, b r)

【0269】実施例104

2-[(4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル)-3-(5-アミジノ-2-ベンゾチアゾリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00 (2H, b r), 2. 26 (1. 5H), 2. 30 (1. 5H), 3. 00-4. 25 (7H), 5. 17 (1H, b r), 6. 99 (2H, d), 7. 31 (2H, d), 7. 88 (1H, d), 8. 25 (1H, d), 8. 44 (1H, d), 8. 50 (1H), 9. 33 (2H, b r), 9. 55 (2H, b r)

【0270】実施例105

2-[4-[((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 10-2. 40 (5H, m), 3. 00-4. 20 (7H, m), 5. 15 (1H, m), 6. 24 (1H, s), 6. 95 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 30-7. 60 (2H, m), 7. 88 (1H, s), 8. 55 (1H), 9. 05-9. 45 (5H)

【0271】実施例106

2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノ-1-メチル-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 40 (5H, m), 3. 00-4. 30 (7H, m), 5. 15 (1H, m), 6. 55 (1H, s), 7. 10 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 55 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 78 (2H, m), 8. 27 (1H, s), 8. 70-8. 90 (1H), 9. 20-9. 80 (5H)

【0272】実施例107

2-[4-[((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 31 (3H, t, J=7. 0Hz), 2. 15-2. 40 (2H, m), 2. 28 (1. 5H), 2. 31 (1. 5H), 3. 15 (1H, dd), 3. 40-4. 05 (5H), 4. 10 (1H, t), 4. 28 (2H, m), 5. 16 (0. 5H, b r), 5. 22 (0. 5H, b r), 6. 40 (1H, s), 6. 97 (2H, d d), 7. 40 (2H), 7. 48 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 62 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 13 (1H, s), 8. 50 (0. 5H, s), 8. 59 (0. 5H, s), 8. 98 (2H,

s), 9. 32 (2H, s), 9. 25-9. 35 (1H)

【0273】実施例108

2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 40 (5H, m), 3. 20-4. 60 (7H, m), 5. 28 (1H, b r), 6. 91 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 31 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 55 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 80-8. 10 (4H, m), 8. 60-8. 90 (2H, m), 9. 41 (2H, b r), 9. 55 (2H, b r)

【0274】実施例109

2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 40 (5H, m), 2. 90-4. 10 (7H, m), 5. 15 (1H, b r), 6. 93 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 33 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 50-8. 40 (6H, m), 8. 50-8. 70 (1H), 9. 30 (3H, b r), 9. 55 (2H, b r)

【0275】実施例110

2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-カルボキシメチル-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 90-2. 30 (2H, m), 2. 28 (1. 5H), 2. 30 (1. 5H), 5. 00-5. 30 (3H, b r), 6. 18 (1H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 40 (2H, d), 7. 50-7. 95 (2H, m), 8. 29 (1H, s), 9. 10-10. 00 (5H, b r)

【0276】実施例111

40 2-[4-[((2R)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-[4-[((2R)-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 1. 0gをエタノール20mLに溶解し、エチル アセトイミデート塩酸塩0. 42gを加えた。この溶液の中へ氷冷攪拌下トリエチルアミン0. 51gを加え、室温に昇温して18時間攪拌し

た。溶媒を留去して2-[4-[((2R)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-2-エトキシカルボニル-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸エチルエスチル二塩酸塩を得た。このエスチル体を5規定塩酸50m1に溶解して60分加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物を含む部分を濃縮して得られる残渣を、オクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより淡黄色固体の標題化合物360mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.00(4H, br), 2.24-2.43(3H), 3.00-4.00(5H), 4.00(2H), 4.50(1H, br), 6.90(2H, d), 7.30(3H), 7.70(1H, d), 8.10(1H, d), 8.23(1H, s), 9.20-9.60(5H, m)

【0277】実施例112

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[((3S)-1-ベンズイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩
3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[((3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエスチル二塩酸塩
1.0gをエタノール15m1に溶解し、ベンゾニトリルを塩酸触媒下エタノールと反応させることにより得たエチルベンズイミダート塩酸塩773mgを加えた。この溶液の中へ氷冷攪拌下トリエチルアミン631mgを加え、室温に昇温して18時間攪拌した。溶媒を留去し3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[((3S)-1-ベンズイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エスチル二塩酸塩を得た。このエスチル体を3規定塩酸60m1に溶解して30分加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物を含む部分を濃縮して得られる残渣を、オクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより淡黄色固体の標題化合物350mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.00-2.80(2H, m), 3.00-3.30(7H, m), 4.

0.4(0.5H, br), 4.30(0.5H, br), 6.80-7.90(11H, m), 8.12(1H, d, J=8.3Hz), 8.30(1H, s), 9.20-9.70(6H, m)

実施例112と同様の方法に従い、実施例113~125の化合物を合成した。

【0278】実施例113

10 3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[((3S)-1-プロパンイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩
固体

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.14(1.5H, t, J=7.2Hz), 1.20(1.5H, t, J=7.2Hz), 2.00-2.84(4H, m), 3.10-4.20(7H, m), 5.20(1H, br), 6.94(2H, d, J=8.3Hz), 7.30(1H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.74(1H, d, J=8.7Hz), 8.120(1H, d, J=8.7Hz), 8.31(1H, s), 8.65-8.90(1H, br), 9.38(2H, br), 9.59(2H, br)

【0279】実施例114

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[((3S)-1-n-ブタンイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩
固体

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.92(1.5H, t, J=7.0Hz), 0.97(1.5H, t, J=7.0Hz), 1.40-1.90(2H, m), 2.00-2.80(4H, m), 3.10-4.20(7H, m), 5.20(1H, br), 6.94(2H, d, J=8.3Hz), 7.30(1H, s), 7.34(2H, d, J=8.3Hz), 7.75(1H, d, J=8.3Hz), 8.10(1H, d, J=8.3Hz), 8.15(1H, s), 8.70-8.95(1H, br), 9.39(2H, br), 9.61(2H, br)

【0280】実施例115

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[((3S)-1-n-ベンタンイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩
固体

50 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.80-1.00(3H, m), 1.25-1.70(4H, m), 2.15-2.40(2H, m), 2.45-2.60(2H, m), 3.20-3.92(6H, m), 3.97(1H, t, J=7.8Hz), 5.15(0.5H,

139

b r), 5. 20 (0. 5 H, b r), 6. 90-7. 0 (2 H, m), 7. 25-7. 40 (3 H, m), 7. 70 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 8. 10 (1 H, d, J=8. 7 Hz), 8. 27 (1 H, s), 8. 61 (0. 5 H, s), 8. 70 (0. 5 H, s), 9. 10-9. 40 (3 H, b r), 9. 50 (2 H, b r)

【0281】実施例116

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-n-ヘキサンイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0. 80-0. 95 (3 H, m), 1. 20-1. 40 (4 H, m), 1. 45-1. 70 (2 H, m), 2. 15-2. 40 (2 H, m), 2. 45-2. 60 (2 H, m), 3. 25-3. 90 (6 H, m), 3. 96 (1 H, t, J=7. 5 Hz), 6. 85-7. 00 (2 H, m), 7. 25-7. 40 (3 H, m), 7. 69 (1 H, d d, J=8. 3 and 1. 5 Hz), 8. 11 (1 H, d, J=8. 3 Hz), 8. 25 (1 H, s), 8. 58 (0. 5 H, s), 8. 66 (0. 5 H, s), 9. 20-9. 30 (3 H, b r), 9. 47 (2 H, b r)

【0282】実施例117

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-シクロプロパンカルボキシイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0. 90-1. 30 (3 H, m), 1. 80-4. 10 (10 H, m), 5. 10-5. 30 (1 H, m), 6. 96 (2 H, d, J=8. 4 Hz), 7. 32 (1 H, s), 7. 36 (2 H, d, J=8. 4 Hz), 7. 71 (1 H, d, J=7. 4 Hz), 8. 14 (1 H, d, J=7. 4 Hz), 8. 29 (1 H, s), 8. 40-8. 70 (2 H, m), 9. 36 (2 H, b r), 9. 52 (2 H, b r)

【0283】実施例118

2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 05 (4 H, b r), 2. 25-2. 43 (3 H), 3. 00-4. 50 (8 H), 6. 95 (2 H), 7. 30 (3 H), 7. 70 (1 H, d), 8. 10 (1 H, d), 8. 2

140

5 (1 H, s), 8. 60 (1 H, s), 9. 20-9. 60 (5 H, m)

【0284】実施例119

2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸二塩酸塩固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 65-2. 10 (4 H, m), 2. 32 (3 H, s), 3. 20-4. 00 (7 H, m), 4. 60-4. 70 (1 H, m), 6. 96 (2 H, d, J=8. 3 Hz), 7. 30 (3 H, m), 7. 69 (1 H, d, J=8. 3 Hz), 8. 10 (1 H, d, J=8. 3 Hz), 8. 26 (1 H, s), 8. 95 (1 H, s), 9. 32 (2 H, b r), 9. 52 (2 H, b r)

【0285】実施例120

2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 30 (3 H, t, J=7. 0 Hz), 1. 73-2. 10 (4 H, m), 2. 31 (3 H, s), 3. 10 (1 H, m), 3. 30-3. 80 (5 H), 4. 05 (1 H, t), 4. 30 (2 H, m), 4. 70 (1 H, b r), 6. 38 (1 H, s), 6. 97 (2 H, d, J=8. 5 Hz), 7. 37 (2 H, d, J=8. 5 Hz), 7. 48 (1 H, d, J=8. 3 Hz), 7. 61 (1 H, d, J=8. 3 Hz), 8. 14 (1 H, s), 8. 86 (1 H, b r), 9. 15-9. 50 (5 H, m)

【0286】実施例121

3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-1-プロパンイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 03 (3 H, m), 2. 00-4. 10 (11 H, m), 5. 10 (1 H, b r), 6. 80 (2 H, d, J=8. 0 Hz), 7. 26 (2 H, d, J=8. 0 Hz), 7. 30-8. 10 (5 H, m), 8. 33 (1 H, s), 8. 40-8. 70 (1 H), 9. 00-10. 00 (5 H)

【0287】実施例122

3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-1-ブタンイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0. 60-4. 00 (16 H), 5. 00 (1 H, b r), 6. 79 (2 H, d, J=8. 0 Hz), 7. 21 (2 H, d, J=

8. 0 Hz), 7. 30-8. 10 (5H, m), 8. 34 (1H, s), 8. 30 (1H, s), 8. 40-8. 70 (1H), 9. 00-10. 00 (5H)

【0288】実施例123

3-[(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[(4-[(3S)-1-ベンズイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-4. 10 (9H), 4. 90 (0. 5H, br), 5. 20 (0. 5H, br), 6. 70-8. 10 (14H, m), 8. 32 (1H, s), 9. 10-9. 50 (4H)

【0289】実施例124

2-[(4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸二塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 60-2. 00 (4H, m), 2. 11 (1. 5H, s), 2. 33 (1. 5H, s), 3. 00-4. 10 (7H, m), 4. 60-4. 80 (1H, br), 6. 91 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 31 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 50-8. 40 (6H, m), 8. 60-9. 00 (1H), 9. 20-9. 70 (5H)

【0290】実施例125

2-[(4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 25-1. 45 (2H, m), 1. 8-1. 9 (2H, m), 2. 0-2. 2 (1H, br), 2. 31 (3H, s), 3. 05-3. 25 (2H, m), 3. 82 (2H, d, J=6. 4 Hz), 3. 9-4. 3 (3H, m), 6. 87 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 28 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 61 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 8-7. 9 (2H, m), 7. 95 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 07 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 45 (1H, s), 8. 86 (1H), 9. 44 (3H), 9. 65 (2H)

【0291】実施例126

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[(4-[(3S)-1-(N-メチルアセトイミドイル)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[(4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩2. 0 gを水10mLとアセトニトリル10mLに溶解し、攪拌下2規定水酸化ナトリウム水溶液でpH8. 5に保ちながらザ・ジ

ヤーナル・オブ・オーガニック・ケミストリーの方法 [The Journal of Organic Chemistry, 33, 1679-1681, 1968] によって合成したエチル(N-メチル)アセトイミデート塩酸塩2.0 gを少量ずつ加えた。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタンで洗浄してアセトニトリルと水の混合物を溶出溶媒とするハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し脱塩を行い、更にオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し精製した。目的物を含むフラクションを濃縮し、強塩基性イオン交換樹脂(日本鍊水 ダイヤイオンSA-10)のC1型に通じ濃縮乾固して固体標題化合物370 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 00-2. 44 (2H, m), 2. 30 (1. 5H), 2. 33 (1. 5H), 2. 98 (3H), 3. 06-4. 20 (7H, m), 5. 00-5. 40 (1H, br), 6. 92 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 28 (1H, s), 7. 33 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 72 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 06 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 28 (1H, s), 8. 80-9. 20 (1H, br), 9. 23 (2H, br), 9. 50 (2H, br)

【0292】実施例127

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[(4-[(2R)-2-アミノ-1-ブチル)オキシ]フェニル]プロピオン酸二塩酸塩

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル1. 1g、(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブタノール1. 24g、及びトリフェニルホスフィン1. 72gのテトラヒドロフラン300mL溶液にアゾジカルボン酸ジエチルエステル1. 14gを加え18時間室温で攪拌した。更に、(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブタノール0. 83g、及びトリフェニルホスフィン1. 2g及びアゾジカルボン酸ジエチルエステル0. 76gを追加し18時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の2-[(4-[(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブチル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸エチルエステル660mgを得た。

上記により得た2-[(4-[(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブチル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸エチルエステル660mgを実施例57と

同様に処理、精製し固体の標題化合物 7.8 mgを得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, t), 1.70 (2H), 3.0-4.2 (6H), 6.71 (1H, s), 6.99 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.72 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.3 (3H, br), 9.34-9.40 (4H)

【0293】実施例128

3-[4-[(2S)-2-アミノ-1-ブチル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, t), 1.70 (2H), 3.0-4.2 (6H), 6.68 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.4 (3H, br), 9.40 (4H, br)

【0294】実施例129

3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]-4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸 二塩酸塩
 エタノール 5.0 ml に塩化チオニル 1 ml を滴下後、室温攪拌下 4-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]酪酸 エチルエステル 二塩酸塩を得た。このエステル体をテトラヒドロフラン 2.0 ml に溶解し、氷冷攪拌下トリアセチルアミン、ついでエチルアセトイミデート塩酸塩 3.60 mg を加え、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、良く減圧乾燥して 4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]酪酸 エチルエステル 二塩酸塩を得た。このエステル体をテトラヒドロフラン 2.0 ml に溶解し、氷冷攪拌下トリアセチルアミン、ついでエチルアセトイミデート塩酸塩 3.60 mg を加え、1時間攪拌した。溶媒留去後、残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオン HP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、濃縮乾固した。残渣を 2 規定塩酸 5.0 ml に溶解し、1時間加熱還流した。溶媒留去後、残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオン HP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、ついでオクタデシル基化学結合型シリカを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物 8.50 mg

を得た。

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.0-2.45 (2H, m), 2.32 (3H, d), 2.5-2.9 (2H, m), 3.1-4.0 (7H, m), 5.1-5.35 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.8 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.6-8.9 (1H, m), 9.30-9.80 (5H)

FAB MS (m/z) : 465

実施例129と同様の方法に従い、実施例130の化合物を合成した。

【0295】実施例130

2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.35 (3H, t), 2.37 (3H, t), 4.10-4.40 (1H, m), 6.42 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.60 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.70 (1H, br), 9.25-9.80 (5H)

【0296】実施例131

3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]-2-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブタノールに換えて(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブタノールを用い、実施例127と同様に処理、精製することにより固体の標題化合物 6.20 mgを得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, t), 1.70 (2H), 3.0-4.2 (6H), 6.68 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.4 (3H, br), 9.40 (4H, br)

【0294】実施例129

3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]-4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸 二塩酸塩
 エタノール 5.0 ml に塩化チオニル 1 ml を滴下後、室温攪拌下 4-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]酪酸 エチルエステル 二塩酸塩を得た。このエステル体をテトラヒドロフラン 2.0 ml に溶解し、氷冷攪拌下トリアセチルアミン、ついでエチルアセトイミデート塩酸塩 3.60 mg を加え、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、良く減圧乾燥して 4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]酪酸 エチルエステル 二塩酸塩を得た。このエステル体をテトラヒドロフラン 2.0 ml に溶解し、氷冷攪拌下トリアセチルアミン、ついでエチルアセトイミデート塩酸塩 3.60 mg を加え、1時間攪拌した。溶媒留去後、残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオン HP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、2-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[4-[(3S)-3-ビロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 1.1 gを得た。この 1.1 g をエタノール 1.5 ml に溶解しエチルアセトイミデート塩酸塩 5.66 mg、ついでトリアセチルアミン 6.94 mg を加え室温で 1.8 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を 2 規定塩酸 5.0 ml に溶解して 3.0 分加熱還流した。冷後溶媒を留去し、残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオン HP-20)のカラム

クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物490mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.1-2.4 (2H, m), 2.22 (1.5H), 2.29 (1.5H), 3.08 (1H, dd, J=13.7 and 7.8Hz), 3.30-4.00 (5H, m), 4.36 (1H), 5.00-5.20 (1H), 6.80-6.90 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 8.32 (1H, s), 8.58 (0.5H), 8.66 (0.5H), 9.32 (2H, br), 9.38 (0.5H), 9.45 (0.5H), 9.50 (2H, br)

実施例131と同様の方法により実施例132~137の化合物を合成した。

【0297】実施例132

2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00-2.40 (5H, m), 2.90-4.10 (7H, m), 5.20 (1H, br), 6.93 (2H, d, J=8.0Hz), 7.33 (2H, d, J=8.0Hz), 7.56 (1H, d), 7.70-8.20 (4H, m), 8.45 (1H, s), 8.50-8.80 (1H), 9.45 (3H, br), 9.63 (2H, br)

【0298】実施例133

2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.50-2.10 (4H, m), 2.31 (3H, s), 3.00-4.20 (7H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 6.95 (2H, d, J=9.0Hz), 7.31 (2H, d, J=9.0Hz), 7.50-8.50 (6H, m), 8.93 (1H), 9.45 (3H, br), 9.62 (2H, br)

【0299】実施例134

3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(1-プロパンイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (3H,

t), 1.73 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.61 (2H, q), 3.15 (1H, m), 3.45-3.85 (5H, m), 3.98 (1H, t), 4.68 (1H, m), 6.95 (2H, d, J=9.0Hz), 7.30 (2H, d, J=9.0Hz), 7.60-8.10 (6H, m), 8.79 (1H), 9.23 (1H, br), 9.26 (2H, br), 9.53 (2H, br)

【0300】実施例135

10 3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(1-ブantanイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.96 (3H, t, J=7.0Hz), 1.57 (2H, m), 1.71 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.52 (2H, t), 3.18 (1H, m), 3.40-3.90 (5H), 4.00 (1H, t), 4.68 (1H, br), 6.96 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30 (2H, d, J=8.0Hz), 7.60-8.40 (6H, m), 8.86 (1H), 9.32 (3H, br), 9.58 (2H, br)

【0301】実施例136

2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.60 (7H, m), 3.00-4.70 (8H, m), 6.92 (2H, d, J=9.0Hz), 7.31 (2H, d, J=9.0Hz), 7.80-8.10 (5H, m), 8.45 (1H, s), 8.50-8.70 (1H), 9.10-9.60 (5H, br)

【0302】実施例137

2-[4-[(2R,4S)-1-アセトイミドイル-2-メチル-4-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩
固体

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.35 (3H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.37 (1.5H, s), 5.10-5.50 (1H, br), 7.00 (2H, d), 7.10-8.70 (6H, m), 9.10-9.60 (6H, br)

FAB MS (m/z) : 465 (M⁺+1)

【0303】実施例138

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-5-オキソ-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩

50 a) 2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシ

カルボニル-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル3. 2 g をエタノール50m1とジクロロメタン50m1の混合物に溶解し、この溶液に氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させた。反応混合物を5°Cで48時間放置した。溶媒を留去後、得られた残留物をアンモニア13% (w/v) を含むエタノール100m1に溶解し、室温で24時間放置した。溶媒を留去して3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 塩酸塩を得た。このエステル体をテトラヒドロフラン30m1と水30m1の混液に溶解し、この混合物に2-(tert-ブトキシカルボニルイミノ)-2-フェニルアセトニトリル1. 6 g 及び1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン2m1を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルエステルで抽出し、乾燥後溶媒を留去して得られる残留物を、クロロホルムとメタノールの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、固体の3-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノイミノメチルベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル2. 4 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 18 (3H, t), 1. 58 (9H, s), 1. 80-2. 50 (4H, m), 3. 28 (1H, dd), 3. 70 (1H, d), 3. 80-4. 50 (6H, m)

b) a項で得た3-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノイミノメチルベンゾ[b]チエン-2-イル]-2-[4-[(2S)-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩2. 4 g をテトラヒドロフラン30m1に溶解し、この溶液に水酸化ナトリウム200mgの水5m1溶液を加えて72時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物を濃塩酸10m1溶解し1時間室温で攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をハイポーラスボリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物を含む部分に塩酸を加え濃縮乾固し、標題化合物1. 1 gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 70-2. 30 (4H, m), 6. 90 (2H, d), 7. 29 (2H, d), 7. 30 (1H, s)

FAB MS (m/z): 438 (M⁺+1)

【0304】実施例139

2-[2-[4-[(4-イミダゾリル)メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン

二塩酸塩

2-[2-[4-[(1-トリチル-4-イミダゾリル)メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル3. 53 g をエタノール150m1とジクロロメタン100m1の混合物に溶解したものの中へ、氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ、室温にて24時間放置した。溶媒を留去し得られた残留物を、アンモニア15% (w/v) を含有するエタノール溶液に溶解し、室温で80時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を蟻酸100m1と濃塩酸2m1の混合物に溶解し、6時間攪拌した。蟻酸を留去して得られた残留物を熱水に溶解し、不溶物をろ去した。得られたろ液を濃縮乾固し、ハイポーラスボリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物を含む部分を濃縮して得られる残渣を、オクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより淡黄色固体の標題化合物730mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 95 (4H, m), 5. 12 (2H, s), 6. 72 (1H, s), 6. 94 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 20 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 72 (2H, s), 7. 75 (1H, s), 8. 08 (1H, s), 9. 13 (3H, br), 9. 38 (2H, br)

【0305】実施例140

2-[2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エチル]-6-インドールカルボキサミジン 二塩酸塩

2-[2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エチル]-6-インドールカルボニトリル650mgのエタノール100m1とジクロロメタン30m1溶液に、氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ、室温にて24時間放置した。溶媒を留去し得られた残留物を、アンモニア11% (w/v) を含有するエタノール溶液に溶解し、室温で24時間攪拌した。溶媒留去後得られた40 残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより結晶の標題化合物90mgを得た。

mp 229-233°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 95-2. 35 (2H, m), 5. 00-5. 30 (1H, br), 6. 36 (1H, s), 6. 80-7. 80 (7H, m), 8. 00 (1H, s), 9. 30-9. 60 (6H, br)

実施例140と同様の方法により実施例141～148の化合物を合成した。

【0306】実施例141

2-[3-ヒドロキシ-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピル]-6-イソードールカルボキサミジン 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 97-2. 30 (2H, m), 2. 9-4. 60 (9H, m), 5. 00-5. 20 (1H, br), 6. 22 (1H, s), 6. 90 (2H, d), 7. 18-7. 70 (2H, m), 7. 96 (1H, s), 9. 10-9. 90 (6H, br), 11. 05 (1H, s)

【0307】実施例142

2-[2-[4-[(2-ピラジニル)アミノ]カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 20 (4H, s), 6. 78 (1H, s), 7. 08 (1H, br), 7. 48 (2H, d, J=7. 9Hz), 7. 80 (2H, s), 8. 03 (2H, d, J=7. 9Hz), 8. 12 (1H, s), 8. 40-8. 60 (2H, m), 9. 25 (2H, br), 9. 39 (3H, br), 11. 05 (1H, s)

【0308】実施例143

2-[2-[4-[(1-イミダゾリル)メチル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 10 (4H, s), 5. 45 (2H, s), 6. 72 (1H, s), 7. 24 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 40 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 66 (1H, s), 7. 72 (2H, s), 7. 80 (1H, s), 8. 12 (1H, s), 9. 30 (2H, br), 9. 45 (3H, br)

【0309】実施例144

2-[2-[4-[(4-メチル-1-ピラジニル)カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 80 (3H, s), 4. 09 (4H, s), 3. 10 (4H, br), 4. 00 (4H, br), 6. 74 (1H, s), 7. 36 (4H, s), 7. 74 (2H, s), 8. 12 (1H, s), 9. 28 (2H, br), 9. 48 (2H, br)

【0310】実施例145

3-[3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピル]-5-ベンゾフランカルボ

キサミジン 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 10 (4H, m), 2. 70 (4H, m), 3. 30 (4H), 5. 07 (1H, br), 6. 90 (2H, d), 7. 15 (2H, d), 7. 79 (2H, s), 8. 00 (1H, s), 8. 23 (1H, s), 9. 20-9. 80 (6H, br)

【0311】実施例146

2-[4-[(4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]メチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 70-2. 20 (2H, m), 2. 70-3. 30 (4H, m), 4. 14 (2H, s), 4. 60-4. 80 (1H, m), 6. 79 (1H, s), 6. 97 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 26 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 74 (2H, s), 8. 13 (1H, s), 9. 3

20 0 (2H, br), 9. 44 (2H, br), 9. 00-9. 60 (2H, br)

【0312】実施例147

2-[2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル)オキシ]-3-ヒドロキシフェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 塩酸塩

m.p. 175-176°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 80-2. 20 (5H, m), 2. 70-3. 80 (8H, m), 4. 88 (1H, br), 6. 60 (1H, d, J=8. 3

30 Hz), 6. 77 (1H, s), 6. 82 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 72 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 80 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 08 (1H, s), 8. 90-8. 98 (1H), 9. 23 (2H, br), 9. 40 (2H, br)

【0313】実施例148

2-[2-[4-[(4-(N-アセチル)アミノメチルシクロヘキシル)メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 塩酸塩

固体

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0. 70-2. 00 (10H, m), 1. 83 (3H, s), 2. 75-3. 20 (6H, m), 3. 70 (2H, d, J=5. 7Hz), 6. 64 (1H, s), 6. 77 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 15 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 65-7. 68 (3H), 8. 04 (1H, s), 9. 00 (2H, br), 9. 31 (2H, br)

【0314】実施例149

2-[2-[4-[(3S)-1-ホルムイミドイル-3-ピロリジニル)オキ]フェニル]エチル]-5-

ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

a) 参考例114と同様の方法に従い、2-[2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリルを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (9H, s), 3.04 (4H, s) 3.30-3.70 (4H, br), 4.85 (1H), 6.40 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.12 (2H, d), 7.52 (2H, s), 7.82 (1H, s)

b) a項で得た2-[2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル1.66gを実施例140と同様の方法により処理、精製し2-[2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩800mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.30 (2H, m), 3.06 (4H, br), 3.00-3.80 (4H, br), 5.08 (1H, br), 6.73 (1H, s), 6.88 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.74 (2H, s), 8.11 (1H, s), 9.26 (2H, br), 9.47 (2H, br)

c) b項で得た2-[2-[4-[(3S)-ピロリジニル]オキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩1.0gを水15mLに溶解し、氷冷攪拌下、1規定水酸化ナトリウム水溶液で反応液がpH8を維持するように調整しながら、フェニルメチルメタンイミダート 塩酸塩1.83gを加えた。氷冷下に20分攪拌し、希塩酸で反応液をpH2.0に調整し、ジエチルエーテルで洗浄した後濃縮乾固した。残留物をアセトニトリルと水の混合物を溶離液とするハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)にて精製し、固体の標題化合物0.76gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-2.60 (2H, m), 3.08 (4H, br), 3.20-4.00 (4H, br), 5.14 (1H, br), 6.80 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.76 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.40 (1H, br), 9.08 (1H, br), 9.18 (2H, br), 9.57 (3H, br)

【0315】実施例150

2-[2-[3-ヒドロキシ-4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

2-[2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル]オキシ]-3-ヒドロキシフェニル]エチ

ル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 塩酸塩1.0gを6規定塩酸30mLに溶解し、4時間加熱還流した。溶媒を留去し得た残渣を、ハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で流出することにより標題化合物320mgを得た。

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.20 (2H, m), 2.70-3.50 (8H, m), 5.08 (1H, br), 6.66 (1H, dd, J=9.0 and 1.8Hz), 6.80 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (1H, s), 9.26 (2H, br), 9.44 (2H, br), 9.74 (2H, br)

実施例150と同様の方法により実施例151の化合物を合成した。

【0316】実施例151

2-[2-[4-[(4-アミノメチルシクロヘキシル)メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.80-2.00 (10H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 3.73 (4H, m), 6.72 (1H, s), 6.79 (2H, d, J=8.5Hz), 7.14 (2H, d, J=8.5Hz), 7.73 (2H, s), 8.07 (3H, br), 9.18 (2H, br), 9.38 (2H, br)

【0317】実施例152

[2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]オキシ酢酸 二塩酸塩

[5-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]-2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]フェニル]オキシ酢酸 メチルエステル1.6gをエタノール100mLに溶解し、氷冷攪拌下に塩化水素を通じ飽和した。室温まで昇温し、18時間放置した。溶媒を留去し、得られた残留物をエタノール20mLに溶解し、攪拌下5規定水酸化ナトリウム水溶液中へ滴下し10分間攪拌した。

反応液に塩化ナトリウムを飽和させた後、クロロホルム(200mL, 100mL, 100mL)で抽出し、炭酸カリウムと硫酸マグネシウムの混合物で乾燥した。溶媒を留去し残留物をエタノール50mLに溶解し、塩化アンモニウム1.0gを加えさらにアンモニアを12%含有するエタノール溶液200mLを加えて96時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶

媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより、粉末の標題化合物0.7gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.96-2.32 (2H, b r), 2.80-3.60 (8H, b r), 4.75 (2H, s), 5.10 (1H, b r), 6.48 (1H, d, J=8.8Hz), 6.51 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=8.8Hz), 7.74 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.27 (2H, b r), 9.42 (2H, b r), 9.00-10.20 (2H, b r)

【0318】実施例153

[2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシフェニル]オキシ酢酸 エチルエステル 二塩酸塩 [2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシフェニル]オキシ酢酸 二塩酸塩0.65gをエタノール50mlに溶解し、氷冷下塩化チオニル0.2mlを加えて室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、一度水に溶解して再び濃縮乾固して固体の標題化合物0.65gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20 (3H, t), 2.11 (2H, b r), 3.30 (4H, b r), 4.20 (2H, q), 4.84 (2H, s), 5.08 (1H, b r), 6.53 (2H, s), 6. *

* 7.5 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.72 (2H, s), 8.07 (1H, s), 9.18 (2H), 9.38 (2H), 9.66 (2H, b r)

実施例153と同様の方法に従い実施例154の化合物を合成した。

【0319】実施例154

[2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシフェニル]オキシ酢酸 n-ブチルエステル二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, t), 1.50 (4H, m), 2.09 (2H, b r), 3.00-3.40 (8H, m), 4.13 (2H, t), 4.87 (2H, s), 5.08 (1H, s), 6.54 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.74 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.25 (2H), 9.40 (2H), 9.77 (2H, b r)

20 試験例1

水に対する溶解性の測定

試料の一定量に、水の一定量を加えて25°Cで10分間振盪した。結果を表1に示す

【0320】

【表1】

化 合 物	水に対する溶解性
DABE	5mg/1ml以下
実施例21の化合物	450mg/1ml以上
実施例23の化合物	600mg/1ml以上
実施例28の化合物	500mg/1ml以上
実施例52の化合物	200mg/1ml以上
実施例85の化合物	450mg/1ml以上
実施例118の化合物	400mg/1ml以上
実施例129の化合物	450mg/1ml以上
実施例133の化合物	350mg/1ml以上

【0321】試験例2

抗血液凝固作用の測定

ヒト血液から、遠心分離器にて血漿を分離させた。その血漿100μlに検体の生理食塩水溶液100μlあるいは生理食塩液100μlを加え37°Cで2分間静置した。これにあらかじめ37°Cに保温した塩化カルシウムの0.02モル100μlを加え、クロテック(三光純

葉社製)を用いて凝固時間を測定した。生理食塩液のみ加えた場合の凝固時間をコントロールとし、コントロールの凝固時間を二倍に延長する検体の濃度(CT2と略す)を求め、これを抗血液凝固作用の指標とした。代表的な化合物の抗血液凝固作用を表2に示す。

【0322】試験例3

50 活性化血液凝固第X因子(FXa)阻害作用の測定

検体の生理食塩水溶液 $180\mu\text{l}$ 、pH 8.4のトリス-塩酸緩衝液 $200\mu\text{l}$ 及び1ミリモルS-2222(第一化学)水溶液 $100\text{m}\text{l}$ を混合し、37°Cでインキュベートした中に、0.6ユニット/ ml のヒト活性化血液凝固第X因子のpH 7.45のトリス-塩酸緩衝生理食塩液(TBS) $20\mu\text{l}$ を加え15分間おく。60%酢酸 $100\mu\text{l}$ を加えたのち吸光度を測定した。検体の代わりに生理食塩液のみを加えたものをブランクとし、60%酢酸を活性化血液凝固第X因子より先に加えたものをコントロールとした。50%阻害する時の検体濃度を求め(IC_{50} と略す)、活性化血液凝固第X因子阻害作用の指標とした。代表的な化合物の抗活性化血液凝固第X因子作用を表2に示す。

【0323】試験例4

トロンビン阻害作用の測定

* フィブリノーゲン(タイプ1:第一化学)の $6\text{mg}/\text{m}\text{l}$ 、pH 7.45のトリス-塩酸緩衝生理食塩液(TBS)溶液 $100\mu\text{l}$ 及び生理食塩液 $100\mu\text{l}$ に37°Cで各種濃度のトロンビン(トロンビン局所用:三共)のpH 7.45トリス-塩酸緩衝生理食塩液(TBS)溶液 $100\mu\text{l}$ を加え凝固時間をクロテック(三光純薬社製)を用いて測定し検量線を作成した。生理食塩液の代わりに検体の生理食塩水溶液 $100\mu\text{l}$ を加え凝固時間を測定し、阻害%を求めた。阻害%並びに検体濃度より10 50%阻害する時の検体濃度を求め(IC_{50} と略す)を求め、トロンビン阻害作用の指標とした。代表的な化合物のトロンビン阻害作用を表2に示す。

【0324】

【表2】

*

	抗血液凝固作用 $\text{CT2} (\mu\text{M})$	FXa 阻害作用 $\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$	トロンビン 阻害作用 $\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
DABE	1.6	0.095	5
実施例48の化合物	0.32	0.032	9.0
実施例50の化合物	0.18	0.013	>400
実施例52の化合物	0.49	0.041	>2000
実施例55の化合物	3	0.36	50
実施例77の化合物	1.45	0.17	190
実施例104の化合物	5	0.6	>600
実施例116の化合物	1.1	0.1	370
実施例117の化合物	0.8	0.16	26
実施例118の化合物	0.54	0.044	29
実施例119の化合物	0.23	0.045	170
実施例120の化合物	0.3	0.011	2.5
実施例129の化合物	0.64	0.086	230
実施例130の化合物	0.35	0.054	6.8
実施例131の化合物	2.3	0.56	100
実施例133の化合物	0.3	0.018	250

【0325】表2に示すごとく従来知られていたDABEに比べ、本発明の化合物はFXaを特異的に阻害して強い抗血液凝固作用を示した。

【0326】試験例5

経口投与での抗血液凝固作用の測定

麻酔下のウィスター系雄ラットに体重 1kg 当たり $10\text{m}\text{l}$ の水に溶解した検体を投与し、経時的に採血して血漿を分離、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定した。同様に水だけを投与した場合のAPTTを測定しコントロールとした。検体投与時とコントロ

ールの APTT の比を抗血液凝固作用の指標とした。代表的な化合物の経口投与での抗血液凝固作用を表 3 に示す。

*

*【0327】

【表3】

化 合 物 (投与量)	検体投与時 APTT / コントロール APTT			
	0. 5 時間	1 時間	2 時間	4 時間
実施例 52 の化合物 (100 mg/kg)	1.63	1.52	1.48	1.28
実施例 55 の化合物 (100 mg/kg)	1.46	1.42	1.41	1.18
実施例 70 の化合物 (100 mg/kg)	1.40	1.28	1.21	1.09
実施例 104 の化合物 (100 mg/kg)	1.24	1.22	1.17	1.14
実施例 118 の化合物 (100 mg/kg)	1.68	1.64	1.57	1.42
実施例 120 の化合物 (100 mg/kg)	4.07	3.96	3.37	2.19
実施例 130 の化合物 (100 mg/kg)	2.69	3.60	2.41	1.66
実施例 133 の化合物 (100 mg/kg)	2.12	2.18	1.69	1.39

【0328】表 3 に示すごとく本発明化合物の経口投与により、明確な凝固時間の延長作用が認められた。

【0329】試験例 6

ラット経口単回投与毒性試験

生後 6 週齢の SD 系雄ラット 2 匹に、1 匹当たり実施例 52 の化合物 2000 mg/kg を蒸留水に溶解し、単回経口投与して 14 日間観察したところ死亡は観察されなかった。

※【0330】試験例 7

ラット経口反復投与毒性試験

30 生後 5 週齢の SD 系雄ラット 5 匹に、1 匹当たり検体 800 mg/kg を蒸留水に溶解し、1 日 1 回、10 日間反復経口投与して死亡数を観察した。その結果を表 4 に示す。

【0331】

【表4】

化 合 物	投 与 匹 数	死 亡 数
実施例 21 の化合物	5	0
実施例 28 の化合物	5	0
実施例 52 の化合物	5	0
実施例 78 の化合物	5	0
実施例 103 の化合物	5	0

【0332】試験例 8

ラット動静脈シャントモデルにおける経口投与での血栓形成抑制効果

経口投与における血栓形成抑制効果を、トロンボシスリサーチ [Thrombosis Research, 50

54, 399-410, 1989] の方法の変法により測定した。すなわち、精製水に溶解した検体をウイスター系雄ラットに経口投与し、15 分後に麻酔をした。このラットの頸動脈の心臓側に動脈クリップを装着し血流を遮断し、生理食塩液を満たしたシャント（全長 21 c

mのポリエチレンチューブ(ヒビキ5号, 外径5/3m)内に、直径0.17mm、全長20cmの銅線1本を留置し、両端に長さ3cmのポリエチレンチューブ(ヒビキ3号、外径1mm)を3mmのシリコンチューブにより結合したものの一端を挿入固定し、他端を頸静脈に挿入固定した。検体投与30分後、動脈クリップをはずしてシャント内に血液を流した。血流再開通7分後、ポリエチレンチューブ内から形成した血栓とともに銅線をとりだし、生理食塩液10mlで洗浄した後、銅*

* 線上に生じた血栓量をタンパク量としてジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (Journal of Biological Chemistry, 193, 265-275, 1951) の方法により定量した。検体の代わりに精製水のみを投与したときの血栓量をコントロールの値とし、検体投与時の血栓形成抑制率を表5に示した。

【0333】

【表5】

化合物	投与量 (mg/kg)	血栓量 (μg)	血栓形成抑制率 (%)
精製水	—	890±102	—
実施例52の化合物	10 30	585±85* 356±51*	34 60

mean±S.E. (n=6)

* p<0.05 (対コントロール)

【0334】表5に示すごとく経口投与により有意な血栓形成抑制効果が認められた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/215	8413-4C		
	31/235	8413-4C		
	31/40	7252-4C		
	31/445	7252-4C		
C 0 7 C	323/31	7419-4H		
	323/32	7419-4H		
C 0 7 D	207/12	7019-4C		
	211/46	9165-4C		
	307/84			
	333/68			
	403/12	8829-4C		
	209	8829-4C		
	405/12	8829-4C		
	409/12	8829-4C		
	417/12	9051-4C		

(72)発明者 横山 幸夫

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成11年(1999)6月29日

【公開番号】特開平5-208946

【公開日】平成5年(1993)8月20日

【年通号数】公開特許公報5-2090

【出願番号】特願平4-292892

【国際特許分類第6版】

C07C 257/18

A61K 31/155

31/165

31/19

31/195

31/215

31/235

31/40 ACB

31/445

C07C 323/31

323/32

C07D 207/12

211/46

307/84

333/68

403/12 207

209

405/12

409/12

417/12

【F I】

C07C 257/18

A61K 31/155

31/165

31/19

31/195

31/215

31/235

31/40 ACB

31/445

C07C 323/31

323/32

C07D 207/12

211/46
307/84
333/68
403/12 207
209
405/12
409/12
417/12

【手続補正書】

【提出日】平成10年3月31日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

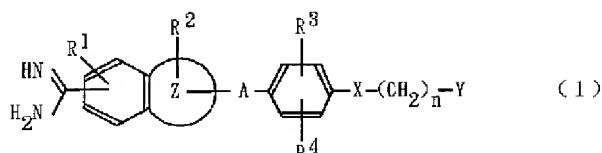
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

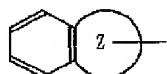
【請求項1】 一般式(1)

【化1】



〔式中、R¹は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R³は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、R⁴は水素原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、nは0～4の数を示し、Aは1～2個のヒドロキシアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していくてもよい炭素数1～4のアルキレン基を示し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、Yは置換基を有していくてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していくてもよいアミノ基又は置換基を有していくてもよいアミノアルキル基を示し、

【化2】

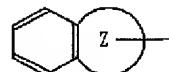


で示される基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾ

チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示す]で表わされる芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項2】

【化3】



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチル及びテトラヒドロナフチルより選ばれる基からなる請求項1記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項3】 Yが、低級アルキル、低級アルカノイル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルキルカルボニルアルキル、アミノアルキル、アルカノイルアミノ、アルカノイルアミノアルキル、イミノ及びアルコキシカルボニルイミノ基から選ばれる置換基を有していくてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基；又はアミノ部分に低級アルキル、ピロリジニル、ピラジル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、低級アルカノイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル及びアルコキシカルボニル基から選ばれる置換基を有していくてもよいアミノ基又はアミノアルキル基を示すものである請求項1又は2記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項4】 飽和又は不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含むものである請求項1～3のいずれか1項記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項5】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項6】 (+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン

酸又はその塩。

【請求項7】 (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項8】 (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物

【請求項9】 (2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項10】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項11】 (+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項12】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項13】 (+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3*

*-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項14】 3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項15】 (+)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-(ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項16】 (+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項17】 請求項1~16のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項18】 脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)、心筋梗塞、不安定狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後及び人工弁置換後の血栓形成、経皮的経管式冠動脈形成術(PTCA)もしくは経皮的経管式冠動脈再開通療法(PTCR)の血行再建後の再閉塞、及び体外循環時の血栓形成から選ばれる疾患の予防・治療剤である請求項17記載の予防・治療剤。

【手続補正書】

【提出日】平成10年8月20日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

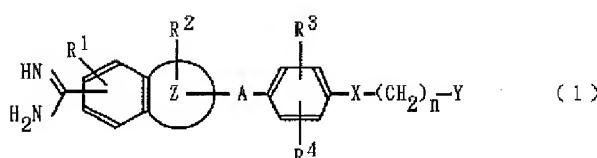
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】

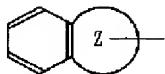


〔式中、R¹は水素原子又は低級アルコキシ基を示し；R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し；R³は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基を示し；R⁴は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニルアルキル基を示し；Xは单結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し；Yは、低級アルキル、低級アルカノイル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルキルカルボニルアルキル、アミノアルキル、アルカノイルアミノ、アルカノイルアミノアルキル、イミノ及びアルコキシカルボニルイミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基；又はアミノ部分に低級アルキル、ピロリジニル、ピラジル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、低級アルカノイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベン

ボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し；R⁴は水素原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し；nは0~4の数を示し；Aは1~2個のヒドロキシアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1~4のアルキレン基を示し；Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し；Yは、低級アルキル、低級アルカノイル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルキルカルボニルアルキル、アミノアルキル、アルカノイルアミノ、アルカノイルアミノアルキル、イミノ及びアルコキシカルボニルイミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基；又はアミノ部分に低級アルキル、ピロリジニル、ピラジル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、低級アルカノイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベン

ズイミドイル及びアルコキシカルボニル基から選ばれる置換基を有していてもよいアミノ基又はアミノアルキル基を示す；

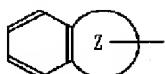
【化2】



で示される基は、インドリル、ベンズフラニル、ベンズチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示す]で表わされる芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項2】

【化3】



で示される基が、ベンズフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンズチエニル、ベンズチアゾリル、ナフチル及びテトラヒドロナフチルより選ばれる基からなる請求項1記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項3】 飽和又は不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含むものである請求項1又は2記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項4】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項5】 (+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項6】 (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項7】 (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物

【請求項8】 (2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項9】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項10】 (+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項11】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項12】 (+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項13】 3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項14】 (+)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-(ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項15】 (+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項16】 請求項1～15のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項17】 脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)、心筋梗塞、不安定狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後及び人工弁置換後の血栓形成、経皮的経管式冠動脈形成術(PTCA)もしくは経皮的経管式冠動脈再開通療法(PTCR)の血行再建後の再閉塞、及び体外循環時の血栓形成から選ばれる疾病的予防・治療剤である請求項16記載の予防・治療剤。